

SPÄTVERÄNDERUNGEN
NACH SPLENEKTOMIE, GEMESSEN
AM HUMORALEN IMMUNSTATUS

Christine Mack

Liss
München
1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Ludwig-Maximilians-Universität München
Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
München Innenstadt
Direktor: Prof. Dr. med. L. Schweiberer

SPÄTVERÄNDERUNGEN NACH SPLENEKTOMIE,
GEMESSEN AM HUMORALEN IMMUNSTATUS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christine Mack
aus Ingolstadt
1984

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Brückner
Mitberichterstatter: Prof. Dr. L. Schweiberer
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.1984

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	3
2. GRUNDLAGEN	7
2.1 Entwicklung und Struktur der Milz	7
2.2 Funktionen der Milz	10
2.3 Veränderungen nach Splenektomie	15
3. METHODIK	21
3.1 Versuchspersonen	21
3.1.1 Patienten	21
3.1.2 Gesunde Kontrollgruppe	25
3.2 Anamnese	26
3.3 Entnahme der Blutproben und deren Aufbewahrung	27
3.4 Durchführung der experimentellen Untersuchungen	28
3.4.1 Immunglobulinbestimmungen	28
3.4.2 Coli-Antikörper-Titerbestimmungen	31
3.4.3 Candida-Antikörper-Titerbestimmungen	34
3.4.4 Gesamtkomplementmessung	36
3.4.5 Messung der Konzentration der Komplementfaktoren C3c und C4	39
3.4.6 Messung der Konzentration der Komplementfaktoren Clq, C3-Pro-Aktivator und C9	41
4. ERGEBNISSE	44
4.1 Meßergebnisse	44
4.1.1 Meßwerttabellen	44

4.1.2	Graphische Darstellung der Ergebnisse	45
4.1.3	Statistische Prüfung der Ergebnisse	69
4.2	Auswertung der anamnestischen Angaben	89
4.2.1	Kasuistik	89
4.2.2	Übersicht über die anamnestischen Angaben	95
5.	DISKUSSION	97
5.1	Zusammenspiel der humoralen und zellulären Abwehr	97
5.2	Immunglobulinergebnisse	99
5.3	Coli- und Candida-Titer	107
5.4	Komplementwirkung und -ergebnisse	109
5.5	Veränderung der zellulären Abwehr nach Splenektomie	116
5.6	Literaturvergleich der subjektiven Angaben	117
5.7	Empfehlungen	120
6.	ZUSAMMENFASSUNG	124
7.	LITERATURVERZEICHNIS	128

1. EINLEITUNG

Bis vor wenigen Jahren bestand die Milzchirurgie bei traumatischer Ruptur, hämatologischen und lymphoretikulären Erkrankungen sowie portaler Hypertension ausschließlich in der Exstirpation des Organs. Dieses Vorgehen fußte auf der Annahme, daß der Milzverlust keinerlei Nachteile für die Patienten erbrächte. Zwar berichteten etwa seit Mitte des letzten Jahrhunderts vereinzelt Autoren (44, 212, 240, 250, 290) über eine vermehrte Infektanfälligkeit bei Splenektomierten. Aufhorchen ließen jedoch erst die Beobachtungen von King und Shumacker im Jahre 1952, welche bei milzlosen Kindern eine eindeutige Sepsishäufung festgestellt hatten (170).

Das Erscheinen dieser Arbeit war der Anlaß für umfangreiche Nachuntersuchungen von splenektomierten Kindern (57, 67, 69, 79, 106, 109, 137, 149, 150, 155, 201, 202, 340, 342) und Erwachsenen (84, 145, 181, 242, 285, 308). Dabei kam die überwiegende Mehrzahl der Arbeitsgruppen zu dem Ergebnis, daß die Milzexstirpierten ein gegenüber der Normalbevölkerung signifikant erhöhtes Risiko für schwere, häufig fulminant verlaufende Infektionen haben, die mit einer Letalität von 33% (303) bis 80% (106) behaftet sind. Die plötzlich aus völligem Wohlbefinden auftretenden Erkrankungen entwickeln sich nach einem kurzen Prodromalstadium mit Übelkeit oder den Anzeichen eines beginnenden grippalen Infektes innerhalb von Stunden zum Vollbild einer Sepsis, Meningitis oder schweren Pneumonie, welche häufig rasch zum Tod des Patienten führen. Bei der Autopsie findet sich dabei nicht selten eine disseminierte intravasale Koagulation mit beiderseitigen

Nebennierenblutungen, das sog. Waterhouse-Friderichsen-Syndrom (24, 128, 207, 210, 288).

Als häufigste Erreger konnten bei den Studien mit größter Fallzahl in über 50% Pneumokokken isoliert werden, gefolgt von Meningokokken und *Hämophilus influenzae*. Andere grampositive und gramnegative Kokken, Enterobakterien der Coli-Gruppe, *Mykobakterium tuberculosis* und Varizellen wurden ebenfalls vermehrt gesehen (106, 149, 150, 210, 303).

Vielen Untersuchern fiel außerdem ein kurzes Zeitintervall zwischen Splenektomie und fatalem Infekt auf: die meisten Sepsisfälle, nach Köglmeier (176) bis zu 93 %, traten in den ersten 3 postoperativen Jahren auf. Aber auch noch Jahrzehnte später wurden "Overwhelming Postsplenectomy Infections", unter welchem Ausdruck sie Eingang in die englischsprachige Literatur fanden, beobachtet (133, 200, 288).

Kleinkinder, die vor Ende des ersten Lebensjahres splenektomiert wurden, waren besonders häufig betroffen (150).

Singer befaßte sich 1973 in einer großen Studie mit der bis dahin zu diesem Thema erschienenen Literatur (298). Er konnte, ausgehend von 2795 Milzlosen, erstmals prozentuale Angaben über Morbidität und Mortalität bei den einzelnen Operationsindikationen machen. Das höchste Sepsisrisiko haben demnach Patienten mit Thalassämie und Reticuloendothelialen Erkrankungen, da jeder Vierte von ihnen eine ernste Infektion entwickelt. Am wenigsten gefährdet ist, wie erwartet, die Indikationsgruppe der

traumatischen Milzrupturen mit einer Mortalität von 0,58%. Diese liegt allerdings noch 58 mal höher als diejenige der Normalbevölkerung. Man nimmt an, daß hierbei die posttraumatische Splenose (bei bis zu 48 % nachgewiesen) protektiv wirkt.

In Kenntnis dieser Tatsachen und der in letzter Zeit wiederholten Berichte über erwachsene Traumapatienten mit viele Jahre später auftretender Sepsis (119, 133, 200, 242, 288) wollten wir den Immunstatus der eigenen Patienten untersuchen. Dabei richteten wir das Augenmerk v. a. auf die humoralen Abwehrkräfte.

Als deren spezifische Vertreter wurden die Immunglobuline A, G u. M sowie die Antikörpertiter gegen die weitverbreitete Coligruppe der Darmkeime und gegen den ubiquitär vorkommenden Sproßpilz *Candida albicans* ausgewählt. Da die Milz ein Hauptort der Antikörperproduktion ist, waren hierbei einige Veränderungen zu erwarten, wie schon Autoren in früherer Zeit mit unterschiedlichen Ergebnissen festgestellt haben.

Mit der Untersuchung des Gesamtkomplements und der Komplementfaktoren, gegen die zur Zeit Antikörper im Handel sind, sollte schließlich die unspezifische humorale Abwehr exemplarisch geprüft werden. Diese Auswahl wurde deshalb getroffen, weil Milzlosen ein großes, in den Kreislauf eingeschaltetes Makrophagensystem fehlt. Die rasche, komplementvermittelte Zytolyse kann bei ihnen für die Beseitigung zirkulierender Erreger von enormer Bedeutung sein.

Durch gleichzeitiges Howell-Jolly-Körperchen-Screening (344) konnte eine Häufung von akzessorischen oder erwor-

benen Nebenmilzen ausgeschlossen werden. Dieser Ausschluß hatte Gewicht, um den Immunstatus nach Splenektomie richtig zu bewerten.

Nicht zuletzt waren auch die anamnestischen Angaben der Probanden von Wichtigkeit, um eventuelle Risikopatienten frühzeitig zu erfassen.

2. GRUNDLAGEN

2.1 Entwicklung und Struktur der Milz

Milz und Thymus sind die phylogenetisch ältesten Elemente des lymphatischen Systems (193).

Ontogenetisch geht die Milz aus von einer Ansammlung mesenchymalen Zellen zwischen den beiden Blättern des dorsalen Mesogastriums am Anfang der 6. Embryonalwoche im 8,5 mm Stadium (105, 185). Diese pluripotenten Zellen differenzieren zunächst zu faserbildenden Reticulumzellen (238), wobei das entstehende Maschenwerk durch Einsprossen von Gefäßen aus dem Truncus coeliacus Anschluß an den Kreislauf erhält (339). Mit der Ausbildung einer Bindegewebskapsel wird die Milz zu Beginn des 3. Monats als Organ relevant und hat im 4. Monat ihre endgültige, zeitlebens intraperitoneale Lage im linken Oberbauch erreicht.

Osoba fand 1965 bereits bei Feten mit einem Gestationsalter von 20 Wochen in der Umgebung der Arteriolen kleine Lymphozyten, welche er als vom Thymus determiniert, aber immunologisch noch inkompetent ansah (246). Im gleichen Jahr konnte Van Furth aber bereits zu diesem Zeitpunkt eine geringe Immunglobulinsynthese nachweisen (331). Nach einer vorübergehenden hämatopoetischen Phase im mittleren Drittel der fetalen Entwicklung ist die Milz zur Zeit der Geburt noch immer relativ zellarm, aber in Bezug auf das Körpergewicht größer als zu irgendeiner anderen Zeit im späteren Leben (105). Erst postnatal erscheint eine größere Anzahl freier Zellen in den Maschen des Reticulums (31). Die bakterielle Besiedelung des Darms und die Auseinandersetzung mit den Umweltkeimen induzieren schließlich einen Reifungsprozeß. Aus diesem

geht etwa am Ende des zweiten Lebensjahres das voll funktionsfähige, hochentwickelte Organ hervor, welches sich nur noch durch Größenzunahme verändert.

Die blaurote Milz des normalen, etwa 70 kg wiegenden Erwachsenen schließlich ist 150 bis 180 Gramm schwer, etwa 11 x 7 x 3 cm groß und von teigiger Konsistenz. Das Organ ist von einer mit Serosa überzogenen Bindegewebskapsel umgeben. Trabekel des gleichen Gewebes durchziehen es zentrifugal und unterteilen es so in einzelne Kammern. Diese Bindegewebssepten dienen gleichzeitig den vom Hilus ausgehenden Aufzweigungen der A. lienalis als Lager (193).

Bereits makroskopisch sichtbar setzt sich die Milz aus zwei großen Bestandteilen zusammen: der Weißen Pulpa und der Roten Pulpa.

Die Weiße Pulpa bildet die periarteriellen Lymphozytenscheiden und die Lymphfollikel der Malpighischen Körperchen, während die Rote Pulpa, die etwa 70 bis 90% des gesamten Milzgewichtes ausmacht, aus blutgefüllten Pulpasträngen und Sinus besteht und die Zwischenräume der Weißen Pulpa ausfüllt (223). Histologisch betrachtet liegen in der Weißen Pulpa zwischen dem Netz der Reticulumzellen vor allem kleine zytoplasmaarme Lymphozyten, größere lymphozytäre Rundzellen, Plasmazellen und Monozyten (134). Die Milzlymphozyten befinden sich zum größten Teil nur vorübergehend im Organ und unterliegen einem ständigen Austausch mit dem strömenden Blut und anderen lymphatischen Organen (117). Sie gehören etwa zu 60% der B-Gruppe an, rund 25% müssen als vom Thymus determiniert betrachtet werden (335). Die B-Lymphozyten

liegen vor allem in der Mitte der Primärfollikel und um die Keimzentren der Sekundärfollikel. Dagegen sind die T-Lymphozyten bevorzugt marginär und in der Umgebung der Zentralarterien anzutreffen (127, 168, 193). Diese Weiße Pulpa ist nicht unbedingt milzspezifisch. Ein ähnlicher Aufbau findet sich auch in anderen lymphatischen Geweben. Die Rote Pulpa hingegen tritt nur hier auf.

Die Milz ist als einziges lymphatisches Organ direkt an den Kreislauf angeschlossen und erhält in jeder Minute 4% des HMV, was einem täglichen Blutdurchfluß von 250 l entspricht (263). Das Blut gelangt über vielfache arterielle Aufzweigungen in die sackartigen Sinus, deren Wände aus zu Endothelien differenzierten Retikulumzellen gebildet werden. Durch basalmembranartige, faserige Strukturen zwischen den Sinusendothelien treten Erythrozyten, Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten in die Maschen des Reticulums über und bilden so die Rote Pulpa (341).

2.2 Funktionen der Milz

Der Meinung von Erasistratos, die Natur habe nichts Überflüssiges geschaffen mit Ausnahme der Milz, können wir uns nicht mehr anschließen. Das Organ hat viele Aufgaben zu erfüllen:

Da ist zunächst die Hämoopoese, wobei die Umwandlung von Retikulumzellen in freie Lymphozyten und deren weitere Differenzierung zu Plasmazellen am wichtigsten ist (162, 223, 259, 341). Die Milz kann aber nicht nur die Träger der humoralen Abwehr bilden, sondern, ähnlich wie im mittleren Fetal Drittel, auch alle übrigen Blutzellen (61, 124, 238). Dies tritt ein, wenn das Knochenmark verödet oder mit ortsfremden Zellen infiltriert ist, z.B. bei den myeloproliferativen Erkrankungen oder Knochenmetastasen (259). Hennekeuser und Fischer konnten 1967 sogar nachweisen, daß hier die Milz, nicht wie in der Fetalzeit die Leber, Hauptort der extramedullären Blutbildung ist (142).

Im Gegensatz zu manchen Tieren ist die Blutspeicherfunktion der menschlichen Milz mit 20 bis 30 ccm unbedeutend (102). Bei Splenomegalie dagegen kann die Hortung von roten Blutkörperchen so stark sein, daß solche Patienten trotz Vergrößerung des totalen Erythrozytenvolumens anämisch sind (222, 318). Wichtiger ist das normale Organ allerdings als Plättchenpool (223, 363), der etwa die vierfache Thrombozytenmenge des zirkulierenden Blutes enthält (46). Er speichert bei Überwiegen des Parasympathikus Plättchen ein und setzt diese nach Katecholamin-ausschüttung wieder frei (20, 92, 134, 195).

Schließlich erfüllt die Milz eine Filterfunktion im Rahmen des RHS zusammen mit Leber- u. Knochenmark. Sie ist ein "Friedhof" alter Erythrozyten, Thrombozyten (238, 259) und Granulozyten (263), die von den Makrophagen aufgenommen werden.

Zur Blutzellmauserung gehört auch die Elimination unreifer und abnormer Zellen. Vom Knochenmark ins Blut gelangte Reticulozyten agglutinieren wegen eines ferritin-haltigen Proteinbesatzes an der Oberfläche leicht (158). Sie werden deshalb in der lienalen Strombahn retiniert und erst nach weiterer Reifung, d.h. nach Abpflücken dieser Eiweiße, wieder in den Kreislauf entlassen (39, 259, 263).

Außerdem ist die Milz, wahrscheinlich sogar ohne Zellzerstörung, in der Lage, verschiedene Innenkörper aus Erythrozyten zu entfernen. Dazu gehören ganze Kerne, Kernreste (=Howell-Jolly- Körperchen) (223), denaturiertes Hämoglobin (= Heinz'sche Innenkörper) (223), instabiles Hämoglobin (260) und Eisen-Granula (86, 88). Ferner vermag sie Targetzellen durch Reduktion der Membranoberfläche in normale, bikonkave Erythrozyten zu verwandeln (87). Ein rein lienaler Hämolysetyp ist vor allem bei der hereditären Sphärozytose bekannt: Im glucosearmen Milieu des Organs nehmen die wenig resistenten Erythrozyten Wasser auf und sterben schließlich einen osmotischen Tod (156).

Wahrscheinlich hinsichtlich Oberflächenstruktur oder Form erfolgt auch eine Sequestrierung alterierter Zellen bereits in den Hülsearterien (270) oder in den Reusen des Retikulums beim Übertritt in die Sinusoide. Bei Schädigung durch Hitze (140) oder chem. Noxen (157, 338, 354),

bei Vorhandensein inkompletter, nicht komplementfixierender Antikörper (89) oder auch nur geringer Antikörpermengen werden rote Blutkörperchen (159, 160) und Plättchen (20, 23) bevorzugt in der Milz abgebaut. Hier erfolgt außerdem die Phagozytose von Fibrinaggregaten, Thromboplastin, toxischen Proteinen (238) und Tumorabbauprodukten (220).

Nicht zuletzt spielt die Milz als Speicherorgan eine Rolle. Im Rahmen des Eisenstoffwechsels wird dieses beim Abbau der Erythrozyten freiwerdende Spurenelement von den Retikulumzellen aufgenommen und in Form von Ferritin kumuliert (108). Bekannt ist auch die Ablagerung von nicht weiter verwertbaren Stoffwechselprodukten bei Lipidosen (193), sowie die jahrelange Hortung des früher verwendeten Kontrastmittels Thorotrast (61, 259).

Über die Rolle der Milz im Rahmen von Tumor- und Metastasenentwicklung ist bisher noch wenig bekannt. Es gibt jedoch tierexperimentelle Arbeiten, die einen fördernden Effekt des Organs auf das Wachstum bestimmter Tumoren nachweisen konnten (113, 194, 337).

Ihre wesentlichste Aufgabe erfüllt die Milz jedoch in der Infektabwehr mittels Phagozytose, rascher Antikörperbildung und Tuftsins-Produktion.

Während die Kupfer'schen Sternzellen der Leber Mikroorganismen erst in Gegenwart größerer Antikörpermengen abfangen können, benötigen die Makrophagen der Milz hierzu nur wenig oder gar keine (37, 105, 160). Eine Ausnahme bilden dabei allerdings die kapseltragenden Bakterien, wie z.B. Pneumokokken oder Haemophilus influenzae. Ihre

Aufnahme (47) und intrazelluläre Lyse (203, 204) durch die Phagozyten ist erst bei Vorhandensein von Antikörpern des Typs IgM, sogenannten Opsoninen, möglich. Diese werden wiederum bevorzugt in der Milz synthetisiert (105, 238, 259, 360).

Von nicht geringerer Bedeutung ist auch der Eindringmodus des Erregers: Wird das Antigen etwa nach subkutaner Inokulation durch die Lymphspalten abtransportiert, findet die Abwehrreaktion vor allem in den regionalen Lymphknoten statt. Gelangen die Mikroorganismen aber direkt in die Blutbahn, z.B. durch Insektenstiche, ist die Milz Hauptort der Sequestrierung und Immunantwort (19, 61, 103, 168, 212, 263).

Das Funktionieren ihres RES entscheidet wesentlich über die Pathogenität von zirkulierenden Erregern, da die Makrophagen in ihrer Roten Pulpa schneller phagozytieren als die Granulozyten des Blutes (231). Nach Modifikation des Antigens präsentieren sie dieses den kleinen Lymphozyten der Weißen Pulpa in den Keimzentren der Follikel, die das immunologische Gedächtnis darstellen (263). Durch Erkennen des Antigens mittels entsprechender B-Lymphozyten kommt es in wenigen Tagen zur Entwicklung lymphoplasmozytoider Zellklone. Diese liefern nach Differenzierung zu Plasmazellen mit der Bildung von Antikörpern eine adäquate Immunantwort, die wiederum in der Roten Pulpa stattfindet (61, 168).

Erst in neuerer Zeit wurde eine humorale Funktion der Milz entdeckt:

Najjar und Nishioka konnten 1970 das Tetrapeptid Tuftsin isolieren, das wahrscheinlich in der Milz gebildet wird (228) und nur in hormonartigen Mengen (0,05 bis 0,1

$\mu\text{g/ml}$) zirkuliert. Inzwischen kann es auch in vitro synthetisiert werden (234).

Es handelt sich dabei um ein kleines, zunächst noch bioinaktives Fragment, das kovalent an die schwere Kette eines γ -Globulins gebunden ist und zusammen mit diesem Carrier als Leukokinin fungiert (77). Dabei lockt es menschliche Monozyten an (233), steigert die Phagozytoseaktivität der Gewebsmakrophagen und polynukleären Leukozyten des Blutes (77) und macht diese nach vorheriger Sensibilisierung wahrscheinlich hochzytostatisch für Tumorzellen (116). In Gegenwart von Tuftsin können Makrophagen, die Antigen aufgenommen haben, eine vermehrte Bildung von spezifischen T-Lymphozyten induzieren. Diese wirken ihrerseits als Killerzellen auf sie zurück (289). Nach Bindung an die Zellmembran wirkt Tuftsin dosisabhängig (167) und hochspezifisch (32) über eine intrazelluläre Vermehrung von cyclo-GMP (314). Es behält seine Aktivität solange bei, bis es durch die Leukokininase, ein Membranenzym der Leukozyten, von seinem Carrier abgespalten wird (77).

2.3. Veränderungen nach Splenektomie

Obwohl der Wegfall der Milz vom Körper scheinbar gut kompensiert werden kann, ergeben sich doch nach Splenektomie einige Besonderheiten. Da bei Milzlosen mit Grunderkrankungen nicht klar abzugrenzen ist, welche Veränderungen mit dem vorbestehenden Leiden zusammenhängen und welche als reine Splenektomiefolgen zu betrachten sind, erschien es zweckmäßig, in erster Linie die Forschungsarbeiten über Traumapatienten einer genaueren Studie zu unterziehen. In der Regel kann man bei den unfallbedingten Milzrupturen davon ausgehen, daß den Probanden ein gesundes Organ entnommen wurde.

Zu den am besten untersuchten Veränderungen gehören diejenigen des Blutbildes und bestimmter Serumfaktoren.

Vor allem auf die rote Reihe richtete man zu Beginn der großen Studien an Milzlosen das Augenmerk.

So wurden vereinzelt hyper- oder hypochrome Anämien beobachtet (192), von denen man die letzteren bei Auftreten im ersten postoperativen Jahr für Folgen des Blutverlustes durch das vorangegangene Trauma oder der chirurgischen Maßnahme hielt. Andere Autoren konnten auch hin und wieder leichte Polyglobulien feststellen (35, 138). Sie versuchten diese durch einen verminderten Abbau zu erklären. Die meisten der Untersucher fanden jedoch eine normale bis leicht erhöhte Erythrozytenzahl und einen ebensolchen Hämoglobingehalt vor (28, 49, 57, 244, 262, 312).

Breu u. MA (55) sowie Störmer und Kautzsch (313) sahen zugleich auch eine mäßig nach rechts verschobene und

verbreiterte Price-Jones-Kurve, was ein vermehrtes Auftreten von Erythrozyten mit etwas größerem Durchmesser anzeigt.

Entsprechend der oben dargestellten Milzfunktion traten auch gehäuft abnorme Zellen in Erscheinung.

Howell-Jolly-Körperchen, d. h. etwa 1 μ m große, exzentrisch im Erythrozyten gelegene Kernreste wurden bereits 1914 von Hirschfeld und Weinert als konstante und bleibende Folge nach Milzverlust beschrieben (144). Pribilla (259) bezeichnete ihr Auftreten als zuverlässiges Zeichen für das Fehlen der Milz. Er äußerte - wie viele andere Autoren - die Vermutung, daß ein späteres Verschwinden auf Nebenmilzen oder auf eine Splenosis (=Wucherung von posttraumatisch versprengtem Milzgewebe intraperitoneal-/pleural) hinweise. Milzresiduen sind nach Begemann und Gehle (35) frühestens drei Monate postoperativ nachzuweisen und werden bei 30% (55, 108, 138, 149) bis 90% aller Patienten beobachtet (192, 223, 244, 262). Ihre Konzentration im Blutausrich beträgt 1 bis 14 %. (313). Zu den abnormen Zellen gehören auch die sonst nur bei Hämoglobinopathien und Eisenmangelanämien anzutreffenden Targetzellen, so benannt nach der schießscheibenartigen oder kokardenförmigen Anordnung ihres Hämoglobins. Sie sind, unabhängig vom postoperativen Intervall, bei 10% (108) bis 40% (138, 229, 262) der Patienten nachzuweisen und zwar in einer Häufigkeit von 1 bis 40 %. Störmer und Kautzsch glauben von ihrem Entstehungsmodus, daß solange Hämoglobin eingebaut wird, wie die roten Blutkörperchen Kernreste enthalten (313).

Zellen mit Heinz'schen Innenkörpern, die nach Einnahme von Phenacetin oder bei Bleivergiftung entstehen, wurden

ebenfalls vermehrt beobachtet als Zeichen für die fehlende Entgiftung (108, 223, 259, 262).

Bei Untersuchungen mit dem Phasenkontrastmikroskop wurden nach Splenektomie auch vermehrt vakuolisierte Erythrozyten entdeckt (180, 251). Neilan und Perry (230) gaben deren Häufigkeit bei erwachsenen Milzlosen mit etwa 30% und bei Kindern mit etwa 20% an. Sie fanden bei den Letzteren vermehrt niedrigere Zahlen und konnten dann scintigraphisch meist Nebennilzen nachweisen. Außerdem ging die Zahl der roten Blutkörperchen mit Bläscheneinschlüssen mit der Häufigkeit der Howell-Jolly-Körperchen parallel. Dies veranlaßte die Autoren zu dem Schluß, ihre Methode sei ein empfindlicher Indikator für das Vorhandensein von versprengtem Milzgewebe.

Als weitere Besonderheiten wurden vermehrt Anisozytose (108, 149) sowie eine Erhöhung der osmotischen Resistenz der Erythrozyten gefunden (108, 345), deren Ursachen bisher unklar sind.

Da die Milz am Reifungsprozeß beteiligt ist, wird der postoperative Anstieg von Normoblasten (262) und Reticulozyten (259) durchaus verständlich. Er tritt später nicht mehr auf, wenn sich die Produktion den geänderten Bedingungen angepaßt hat bzw. andere Teile des RES diese Teilfunktion übernommen haben.

Auch die Auswirkungen auf den Eisenstoffwechsel waren von Interesse. Nur Störmer und Kautzsch (313) fanden einen erheblichen Anstieg des Transporteisens im Zusammenhang mit einer verzögerten Speicherfunktion. Desweiteren konnten mehrere Untersucher (223, 262) eine Erhöhung der Siderozytenzahlen feststellen, wobei drei bis maximal 200 %. Eisenspeicherzellen bei etwa 75% der Patienten im

Blut sind (35).

Aus der Vielfalt der Untersuchungsergebnisse des weißen Blutbildes kann man wohl folgendes annehmen:
Unmittelbar postoperativ kommt es als begleitende Abwehrreaktion zu einer Leukozytose bis 30.000 mit Granulozytose, Linksverschiebung und Lymphopenie (16, 35, 192, 259, 262, 312, 316). Diese sinkt nach einigen Wochen bis Monaten auf hochnormale bis normale Werte ab. Jahre später zeigt sich dann häufig ein Restzustand mit Umkehrung der Granulozyten/Lymphozyten-Relation, vermutlich als kompensatorischer Abwehrmechanismus, sowie eine verminderte T-Lymphozyten- und erhöhte B-Lymphozytenzahl. Außerdem wurden vermehrt Monozytose und Eosinophilie beobachtet (16, 28, 36, 55, 99, 108, 129, 138, 149, 262, 263, 300, 345, 348, 355, 359).

Über das Verhalten der Blutplättchen unmittelbar postoperativ sind sich alle Untersucher einig:
Sie steigen bis zur zweiten Woche auf Maximalwerte über eine Million an, um dann bei einem Teil der Patienten wieder in den Normbereich oder zumindest zu dessen Obergrenze abzufallen. Pribilla (259) versuchte dies durch den Wegfall des Thrombozytenpools und die verzögert einsetzende Anpassung der Produktion zu erklären. Bei späteren Nachuntersuchungen fand ein Teil der Autoren stets normale Werte (49, 55, 138), während andere bei einem Viertel (108), bis nahezu zwei Drittel der Patienten (129, 197) noch lange eine Thrombozytose feststellen konnten. Im Ausbreitungstest wurden vermehrt Riesenformen gesehen (197, 244, 262). Lennert u. MA (192) beobachteten durchwegs einen pathologischen PAT III, was nach Breddin

(53) allein schon einem erhöhten Thromboserisiko entspricht. Dagegen fand eine andere Gruppe bei fast allen Patienten eine erniedrigte Spontanaggregation trotz z. T. beträchtlicher Thrombozytose (197). Gestützt auf klinischen Beobachtungen, wonach keine Häufung thrombembolischer Komplikationen nach Splenektomie im Vergleich zu anderen Operationen auftrat, schlossen einige Untersucher daraus, daß die Plättchenvermehrung bei den Milzlosen nicht mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergehe (80, 197, 309).

In diesem Zusammenhang wurden auch Störungen im Gerinnungsstatus gefunden, v. a. bei den in der Leber synthetisierten Faktoren, deren Ursachen unklar sind (55, 313, 324).

Rastetter (263) stellte auch eine erhöhte Blutviskosität fest; er führte dies auf die häufig anzutreffende Thrombozytose und einen Elastizitätsverlust der Erythrozyten zurück.

Sternalpunktionen bei Splenektomie zeigten immer einen erhöhten Zellgehalt des Markes an mit geringer Steigerung der Erythro- und Granulopoese sowie Eosinophilie und Erhöhung der Megakaryopoese. Letzteres steht in Einklang mit der bekannten peripheren Plättchenerhöhung (55, 313).

Besonders interessieren Untersuchungen, die sich mit den immunologischen Abwehrfunktionen der Milz befassen. So konnten verschiedene Arbeitsgruppen eine Verminderung des Leukokinins Tuftsin bei Splenektomierten feststellen (77, 78, 263, 307). Andere kamen nur dann zu demselben

Ergebnis, wenn zuvor scintigraphisch Milzresiduen ausgeschlossen worden waren (244).

Einige Untersucher trennten auch die Serumeiweiße mittels Papier- oder Zellulose-Acetat-Folien-Elektrophorese auf und fanden dabei meistens eine Verminderung des Albumins und eine Erhöhung der γ - Globuline. Sie deuteten dies als kompensatorische Überfunktion des verbleibenden Retikulums nach Milzverlust (55, 138, 192).

Auf die vielfach durchgeführten Bestimmungen der Immunglobuline sowie einzelner Komplementfaktoren soll hier nicht näher eingegangen werden. An anderer Stelle wird eine ausführliche Diskussion mit den eigenen Ergebnissen erfolgen. Dasselbe gilt für die subjektiven Beschwerden.

3. METHODIK

3.1 Versuchspersonen

3.1.1 Patienten:

In den Jahren 1962 bis März 1981 wurden in der Chirurgischen Poliklinik der Universität München und in der I. Chirurgischen Abteilung der Krankenanstalt des III. Ordens München-Nymphenburg insgesamt 65 Patienten wegen nicht-maligner Grunderkrankungen splenektomiert. Von den bis heute noch lebenden 56 ausgewählten Probanden (=100%) stellten sich 31 Personen (=55%, 21 Männer : 10 Frauen) für die immunologische Nachuntersuchung zur Verfügung.

Die 31 Splenektomien waren vorgenommen worden:

9 mal wegen traumatischer Milzruptur (darunter eine zweizeitige Milzruptur),

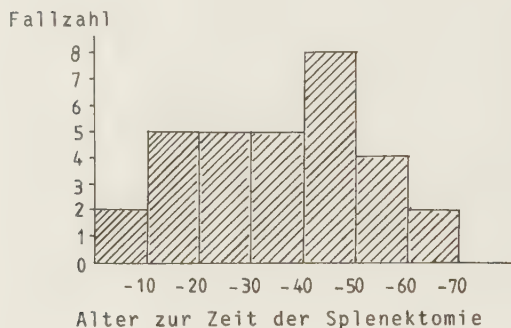
10 mal bei Shuntoperationen wegen portaler Hypertension, 6 mal im Zusammenhang mit anderen Operationen im Abdominalbereich = technische Splenektomien (Hiatushernie, Umwandlung nach Roux bei Zustand nach BII-Magenresektion, 3/4 Magenresektion wegen Ulcus ventrikuli, Zollinger-Ellison Syndrom, Nekrotisierende Pankreatitis, Sigmaresektion wegen Divertikulitis),

3 mal wegen hereditärer Sphärozytose mit hämolytischen Schüben sowie

je 1 mal wegen Splenomegalie nach Malaria, Milzzyste und unklarer Anämie.

Zur Zeit der Splenektomie war der jüngste Patient 5 Jahre, der älteste 66 Jahre alt. Das mittlere Operationsalter der splenektomierten Männer lag bei 37 +/- 4 Jahre, das der milzlosen Frauen bei 32 +/- 6 Jahre.

In Abb. 1 ist eine Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Operation dargestellt:



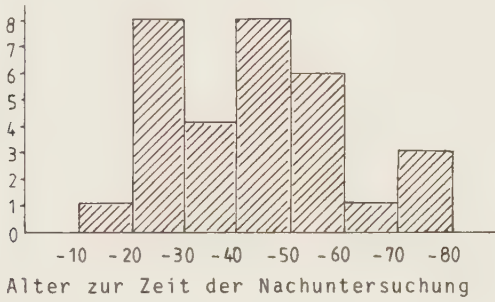
Das Zeitintervall zwischen Operation und Nachuntersuchung reichte von minimal 3 Wochen bis maximal 18 Jahre (im Durchschnitt $8,6 \pm 5,9$ Jahre). Es war

bis 2 Jahre in 7 Fällen,
3 - 5 Jahre in 6 Fällen,
6 - 10 Jahre in 4 Fällen und
mehr als 10 Jahre in 14 Fällen.

Die milzlosen Männer waren zur Zeit der Nachuntersuchung durchschnittlich 44 ± 3 Jahre, die splenektomierten Frauen 44 ± 6 Jahre alt.

Abb. 2 zeigt eine Altersverteilung der Patienten zur Zeit der Nachuntersuchung:

Fallzahl



In der Literatur wird immer wieder auf die große Bedeutung der Grunderkrankung hingewiesen und über eine dadurch bedingte Vorschädigung der Milz bevorzugt in immunologischer Beziehung diskutiert. So erschien eine Betrachtung der histologischen Untersuchungen von Organpräparaten zweckmäßig. Mit Ausnahme von 2 wegen portaler Hypertension entnommenen Milzen konnten sämtliche Histologieberichte eingesehen werden. Dies erbrachte folgende Ergebnisse:

Ein normales Parenchym lag vor bei den traumatischen Milzrupturen und bei der im Zusammenhang mit einer Hiatushernienoperation entfernten Milz. Auch bei einer Milzzyste erwies sich die übrige Organstruktur als unverändert.

Die meisten Präparate nach technischer Splenektomie zeigten eine entzündliche Organschwellung.

Bei den portalen Hypertensionen ergaben sich außer Organvergrößerung eine Stauungshyperämie sowie eine geringe Fibrose.

Mit Ausnahme der Stauungserscheinungen waren diese Veränderungen noch deutlicher bei den hämatologischen Indikationen zu sehen. Diese wiesen zusätzlich eine Hyperplasie der Roten Pulpa und eine Rarefizierung der Lymphfollikel auf.

Die markanteste Veränderung bot schließlich eine ca. 4000 g schwere Malaria-Milz, bei der nahezu das gesamte Parenchym von wässrigen, gallertigen oder mit alten Blutungen gefüllten Zysten durchsetzt war.

3.1.2 Gesunde Kontrollgruppe

Als gesunde Vergleichspersonen stellten sich 14 Männer und 11 Frauen zur Verfügung: freiwilliges Klinikpersonal, Studenten und Frakturpatienten. Die Kontrollpersonen erschienen primär alle gesund; zusätzliche Messungen der Frakturpatienten zeigten Normalwerte. Anamnestisch konnten maligne und chronische Grunderkrankungen, v. a. des Immunsystems, sowie akute Infekte ausgeschlossen werden.

Bei den männlichen Vergleichspersonen gelang es, eine den milzlosen Männern altersgemäß entsprechende Kontrollgruppe mit einem Durchschnittsalter von 41 ± 4 Jahren zusammenzustellen. Die gesunden weiblichen Probanden waren allerdings mit einem mittleren Alter von 32 ± 4 Jahren im Schnitt etwa 12 Jahre jünger als die Gruppe der milzlosen Frauen. Da jedoch beide Frauenkollektive im mittleren Alter standen, in dem die Produktion des Immunsystems im Gegensatz zur Kindheit und zum Greisenalter nahezu gleich bleibt, wurde dies als noch tolerabel hingenommen.

3.2 Anamnese

Die Patienten wurden befragt nach

- einer Häufung von Infekten, insbesondere des Respirationstraktes,
- Wundheilungsstörungen,
- im postoperativen Intervall durch geführten Impfungen und deren Verträglichkeit,
- Antibiotikaeinsatz bereits bei banalen Infekten,
- subjektiver körperlicher Leistungsfähigkeit und
- Anzahl der Kuraufenthalte.

3.3 Entnahme der Blutproben und deren Aufbewahrung

Den milzlosen und den gesunden Probanden wurden je 10 ml Blut aus einer Unterarmvene entnommen. Nachdem dieses Blut eine Stunde bis zur Bildung des Blutkuchens bei Raumtemperatur stehengelassen worden war, wurde es zentrifugiert und das Serum abpipettiert. Der Überstand von etwa 5 ml Serum pro Versuchsperson wurde zu je 500 μ l portioniert und für die Komplementuntersuchungen bei -70°C , für alle übrigen Tests aber bei -20°C eingefroren. Diese kleinen Mengen konnten dann elektiv verbraucht werden. Die Seren waren im Durchschnitt 3 Monate tiefgefroren, maximal jedoch 1 Jahr.

3.4 Durchführung der experimentellen Untersuchungen

3.4.1 Immunglobulinbestimmungen

Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline A, G und M erfolgte mittels radialer Immundiffusion nach Mancini et al (205) mit einem standardisierten Test der Fa. Behring, der in diesem Abschnitt näher beschrieben wird.

Das Prinzip dieser Methode besteht darin, daß ein Antigen - in diesem Fall das Probanden-Immunglobulin - in ein mit Antikörpern beladenes Gel diffundiert. In diesem Trägermedium bildet sich bei geeignetem Ag-Ak- Verhältnis ein Präzipitatring, dessen Durchmesser der Höhe der Antigenkonzentration direkt proportional ist. Ist viel Antigen im Serum vorhanden, diffundiert es weit, d.h. es bildet sich ein großer Präzipitatring aus.

Als Trägermedium dienten Tri-Partigen-Platten der Fa. Behring, die - je nach zu untersuchendem Antigen - als Antikörper ein durch Tierimmunisierung gewonnenes α -, γ - oder μ -Ketten-spezifisches Anti-Human-Immunglobulin enthielten. Dieses war in einer Agarosegelschicht eingeschlossen und mit 1 % Natriumazid und 0,1 % Natriumtimerfonat konserviert worden. Die Platten mit 12 Stanzlöchern von je 5 μ l Probenfassungsvermögen wurden bei +4°C bis +6°C im Kühlschrank aufbewahrt. Während des Versuches erfolgte ihr Verbrauch meist innerhalb einer Woche.

Um zuverlässige Ergebnisse zu gewährleisten, wurden Eichkurven mit Standard-Human-Referenzseren in 3 Verdünnungsstufen erstellt. IgA- und IgM-Standard (human)

setzten sich aus stabilen Lösungen von γ -Globulinkonzentraten zusammen, in denen die entsprechenden Immunglobuline nach einem speziellen Verfahren angereichert worden waren. IgG-Standard (human) bestand aus einer stabilisierten Mischung von Sera gesunder Erwachsener. Wie auch die beiden anderen Standards war er durch 1 % Natriumazid konserviert und mittels Aprotinin (80.000 KIU/l) stabilisiert worden. Diese Lösungen wurden im Kühlschrank aufbewahrt und wegen Verkeimungsgefahr innerhalb von 2 Wochen verbraucht.

Die eigentliche Versuchsdurchführung begann damit, daß die geöffneten Tri-Partigen-Platten vor Auftragen der Proben etwa 5 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen wurden. So konnte eventuell in die Auftragsstellen eingedrungenes Kondenswasser verdunsten. Dann wurden mit einer Hamiltonpräzisionspipette (Fassungsvermögen 20 μ l, auf 0,2 μ l genau einstellbar) je 5 μ l unverdünntes Patientenserum bzw. vorverdünnter Standard in die Stanzlöcher gefüllt. Pro Platte wurden 2 bis 3 Standardverdünnungen aufgetragen. Die Durchführung von Doppelbestimmungen des Patienten- und Kontrollkollektivs erfolgte meist auf derselben Platte bzw. auf verschiedenen Platten der gleichen Chargennummer. Nach dem Auftragen wurden die Platten fest verschlossen und bei Raumtemperatur möglichst eben stehen gelassen.

72 bis 80 Stunden später konnten die 4 bis 9 mm breiten Präzipitatringe mit der Meßlupe ausgemessen werden. Da die Meßringe ja nie kreisrund sind, wurde pro Auftragsstelle aus mehreren Durchmessern der Mittelwert gebildet und dieser zusätzlich mit dem der 2. Serumprobe des Pro-

banden gemittelt. Ringdurchmesser von mehr als 7,2 mm wurden nach weiteren 24 Stunden Diffusion nochmals abgelesen. Lag der Präzipitatdurchmesser gar über 9 mm und war damit nicht mehr genau meßbar, wurde die Bestimmung nach einer Serumverdünnung von 1:2 wiederholt. Die Ablesegenauigkeit von $\pm 0,1$ mm entsprach 4,0 bis 8,9 mg/dl bei IgA, 37,9 bis 78,8 mg/dl bei IgG und 5,0 bis 10,8 mg/dl bei IgM je nach Ausgangsdurchmesser.

Für die Eichkurve wurden diese Mittelwerte der Standardverdünnungen 1, 2, und 3 quadriert und als Funktion der Standardkonzentrationen auf linearem Millimeterpapier aufgetragen. Die Abszisse zeigte die Antigen-Konzentration in mg/dl und die Ordinate die Quadrate der Ringdurchmesser. Vorher vergewisserte man sich durch Tabellenvergleich, daß die Standardwerte innerhalb des Vertrauensbereiches von $\pm 15\%$ lagen (maximale Abweichung: $\pm 6,4\%$ bei IgA, $\pm 11,9\%$ bei IgG, $\pm 4,2\%$ bei IgM). So bestimmten wir schließlich die zugehörigen Immunglobulin-Konzentrationen.

3.4.2 Coli-Antikörper-Titerbestimmung

Zur Titerbestimmung von Antikörpern gegen einige verbreitete E.coli-Stämme im Serum der Probanden diente ein Hämagglutinationstest (HAT):

Dabei wird eine Serumverdünnungsreihe verwendet, die Antikörper gegen bestimmte Coli-Stämme enthält. Diese Antikörper vermögen Spendererythrozyten der Gruppe 0 zu agglutinieren, die mit hitzeinaktivierten Oberflächenantigenen dieses Bakteriums beladen sind. Es liegt ein umso höherer Antikörpertiter vor, je stärker das Serum verdünnt werden kann, bis noch eine Verklumpung stattfindet. Mit diesem Test werden vor allem Antikörper vom IgM-Typ gemessen.

Zur Antigengewinnung wurden die 6 verbreiteten E.coli-Stämme 02 K1:H4, 05 K4:H4, 09, 015 K15:H4, 022 K13:H1 und 083 K? H31 jeweils in Nährbouillon Standard II im Brutschrank bei 37°C inkubiert (Standard II: 15 g Trockensubstanz in 1 l frisch destilliertem oder vollentsalztem Wasser aufgelöst; Sterilisation für 15 min bei 121°C im Autoklaven; gebrauchsfertiger Nährboden: Zugabe von 8,6 g/l Spezialpepton und 6,4 g/l NaCl zur autoklavierten Lösung und Einstellen auf einen pH von 7,5 +/- 0,1 bei 37°C). Das Bakterienwachstum zeigte sich durch Trübung der Lösungen. Nach 18 Stunden wurden diese 7 bis 8 Minuten mit 4000 U/min zentrifugiert und die Überstände abgehoben. Dann wurden die Sedimente der 6 Lösungen, welche nun die Colistämme enthielten, miteinander vermischt. Die so gewonnene Suspension kam nach einmaligem Auswaschen und erneutem Aufschwemmen mit physiologischer NaCl-Lösung

in verschlossenen Röhrchen für etwa 2 Stunden in den Autoklaven (2 bar, 120°C). Diese Prozedur hatte zum Ziel, die Bakterien zu zerstören und so das gewünschte Antigen von ihrer Oberfläche zu lösen. Es befand sich nach Beendigung der Hitzeinaktivierung und nochmaliger Zentrifugation im klaren Überstand. Diese Antigensuspension blieb im Kühlschrank für mehrere Wochen, in der Kühltruhe bei -20°C sogar für mehrere Monate verwendungsfähig.

Statt der üblicherweise benutzten Hammelerythrozyten dienten Erythrozyten der Blutgruppe 0 eines freiwilligen Spenders als Antigenträger. Das frisch gewonnene heparinisierte Null-Blut wurde ca. 30 Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen und anschließend etwa 10 Minuten lang mit 2000 U/min schonend zentrifugiert. Die jetzt im Bodensatz befindlichen roten Blutkörperchen mußten 3 mal mit steriler physiologischer NaCl-Lösung gewaschen werden, um später, während des eigentlichen Testes, falsch positive Reaktionen durch verbliebene Spender-Serumreste zu vermeiden. Nach dieser Waschprozedur stellte man unter Hämatokritkontrolle eine etwa 10%ige Erythrozytensuspension her.

Zur Antigenbeladung wurde schließlich eine Mischung aus gleichen Teilen Coli-Antigenlösung und 10%iger Erythrozytensuspension 2 Stunden bei 37°C im Wasserbad inkubiert. Nach wiederholter Waschung und weiterer Verdünnung konnte die gebrauchsfertige 1%ige Suspension bei +4°C bis +6°C höchstens eine Woche gelagert werden.

Die Durchführung des eigentlichen Coli-HATs erfolge auf Mikrotiterplatten der Fa. Greiner mit einem Fassungsver-

mögen von 300µl/Mulde (U-Form). Zum genauen Übertragen der kleinen Flüssigkeitsmengen fanden in diesem wie in allen folgenden Versuchen Eppendorfpipetten Verwendung. Für jeden Probanden wurde als Doppelbestimmung eine geometrische Verdünnungsreihe mit dem Faktor 2 erstellt. Anschließend wurden mit einem Dropper zu je 100µl der Verdünnungsreihe jeweils 50µl der 1%igen, mit Coli-Antigen beladenen Erythrozytensuspension getropft. Durch wiederholtes Aufziehen mit einer 12er Eppendorf-Serienpipette erfolgte die Durchmischung der Verdünnungsreihen von niedriger zu hoher Konzentration. Die dabei entstandenen kleinen Blasen wurden mit einem zwischendurch immer wieder hitzesterilisierten Draht aufgestochen. Zuletzt ruhte dieser Ansatz etwa 12 Stunden bei Zimmertemperatur.

Beim Ablesen nach dieser Zeit galt als Titer diejenige Serumverdünnung, bei der die Antikörpermenge gerade noch ausreichte, um zu einer feinstkörnigen, nahezu homogenen Agglutination der antigenbeladenden Null-Erythrozyten zu führen. Im Gegensatz dazu waren bei noch höheren Verdünnungsstufen vollständige Knopf- oder Ringbildungen zu sehen. Diese zeigten eine alleinige Sedimentation der Blutkörperchen ohne Verklumpung an.

Wie sonst bei keinem der übrigen Tests war hier die Ablesegenauigkeit vom Ermessen der ablesenden Person abhängig. Bei den Doppelbestimmungen ergaben sich öfters um eine Stufe differierende Titer. In solchen Fällen wurde immer der höhere Titer angenommen, um vergleichbare Verhältnisse bei splenektomierten und gesunden Probanden sicherzustellen.

3.4.3 Candida - Antikörper - Titerbestimmung

Das Prinzip des hier verwendeten HATs wurde bereits im letzten Kapitel beschrieben.

Bei dem von der Fa. Hoffmann La Roche vertriebenen halbfertigen Test standen formolisierte, mit Candida-Antigen beladene Schafserythrozyten zur Verfügung. Sie waren durch Lyophilisierung haltbar gemacht worden. Bei dem vorliegenden Antigen handelte es sich um mehrere serologisch aktive Zellwand-Polysaccharide, die nach einem speziellen Verfahren aus *Candida albicans* Serotyp A gewonnen worden waren. Dieses Antigen diente, ähnlich wie im Coli-HAT, hauptsächlich der Erfassung von Antikörpern vom IgM-Typ und zwar gegen *Candida albicans*, *Candida tropicalis* und *Candida parapsilosis*. Das gelieferte Antigenlyophilisat mußte erst in Aqua dest. aufgelöst werden, ehe die gebrauchsfertige 1%ige antigenbeladene Erythrozytensuspension entstand (Haltbarkeit: 2 Wochen bei +4°C bis +6°C).

Da bei diesem Versuch artfremde Erythrozyten als Antigen-Träger fungierten, war eine Absorption möglicherweise im Probandenserum vorhandener, heterologer Antikörper an unbeladene Schafserythrozyten nötig. Zu diesem Zweck wurden formolisierte (unbeladene) Schafserythrozyten mit Aqua dest. versetzt, bis eine etwa 20%ige Erythrozytensuspension vorlag, die ebenfalls ca. 14 Tage im Kühlschrank aufbewahrt werden konnte. Vor dem eigentlichen Test wurden hiervon jeweils 1,1 ml mit 0,1 ml Patientenserum vermischt, gut geschüttelt und 30 Minuten lang bei 50°C im Wasserbad inkubiert. Nach der anschließenden 10-

minütigen Zentrifugation mit 3000 U/min waren nun eventuell vorhandene heterologe Antikörper im Bodensatz an die Schafserythrozyten gebunden. Der so gereinigte Serumüberstand war in einer Verdünnung von 1:10 Ausgangsmaterial für den Hauptversuch.

Der eigentliche Candida-HAT wurde auf WHO-Hämagglutinationsplatten (Titer plate Roche) mit 1000 µl Aufnahmevermögen/Mulde durchgeführt. Auch hier erfolgte für jeden Probanden die Aufstellung einer geometrischen Serumverdünnungsreihe mit dem Faktor 2 und einer Ausgangsverdünnung von 1:10. Die Verdünnungsschritte waren analog dem Coli-Test, jedoch mit einer höheren Materialmenge pro Mulde (200 µl). Es wurden jeweils 200 µl der 1%igen Candida-Antigen-Erythrozytensuspension zugetropft. Außerdem erfolgte die nochmalige Kontrolle der einzelnen Probandenserum auf vollständige Absorption der heterologen Antikörper. Zu diesem Zweck war die 20%ige Schafserythrozyten-Suspension (ohne Antigenbeladung) mit 0,9%iger NaCl-Lösung auf eine etwa 1%ige Kontrollsuspension verdünnt worden, von der nun 200 µl mit der gleichen Menge Probandenserum (1:10) versetzt wurden.

Der Durchmischung des Gesamtansatzes mittels vorsichtiger Kreisbewegung folgte eine 2stündige Inkubation bei 37°C im Brutschrank. Eine Beurteilung fand jedoch erst nach erneutem 12-stündigem Stehenlassen im Kühlschrank statt.

Abgelesen wurde ähnlich wie beim Coli-HAT. Keine Serumprobe zeigte noch vorliegende Heteroantikörper; daher mußte auch kein Serum nochmals absorbiert und der Ansatz nicht wiederholt werden.

3.4.4 Gesamtkomplementmessung

Der Bestimmung des Gesamtkomplements lag dessen Fähigkeit zugrunde, bei Vorhandensein von Antigen-Antikörper-Komplexen über eine Aktivierung des klassischen Weges eine Auflösung der antigentragenden Zelle zu bewirken. Zum Erkennen dieses Reaktionsablaufes diente ein Hämolyse-system (in etwas modifizierter Form bekannt als Indika-torsystem bei den Komplementbindungsreaktionen).

Die von der Fa. Kallestad-Biotest gelieferten Quantiplate K Diffusionsplatten enthalten in gepuffertem Kochsalz-agarosegel bis zu 0,2% Hammelerythrozyten. Diese sind mit Hämolsinen oder Ambozeptoren, d.h. zytotoxischen Anti-körpern gegen die Oberflächenantigene der Schafserythro-zyten, in Abwesenheit von Komplement beladen worden. Gibt man nun zu diesem System von außen Komplement dazu, kommt es zur Hämolyse der Hammelerythrozyten. Dies ist am Auf-treten von hellen Höfen im Gel um die Stanzlöcher er-kennbar, deren Durchmesser der zugefügten Komplementmenge direkt proportional ist.

Ein lyophilisiertes Referenzserum mußte kurz vor Gebrauch Aqua dest. aufgelöst und innerhalb weniger Stunden ver-braucht werden. Zur Erstellung einer Bezugskurve kam es unverdünnt sowie in den Stufen 1:2 und 1:5 zur Anwendung. Dieses Referenzserum war auf hämolytische Einheiten (CH100 E/ml) eingestellt. (Eine CH100-Einheit lysiert 2×10^8 sensibilisierte Hammelerythrozyten in 60 Minuten bei einem pH von 7,4 und einer Temperatur von 37°C.)

Bei der Durchführung des Tests wurden mittels einer Hamiltonpipette je 5 μ l der 3 Referenzverdünnungen und 3 weiterer Probandenserum in die Stanzlöcher der Hämolyseplatten gefüllt. Wegen Doppelbestimmungen wurde jedes Serum auf 2 verschiedene Platten der gleichen Chargennummer aufgetragen. Nach Verschluss und Einlegen in eine Kunststoffhülle zum Schutz vor Austrocknung kamen die Quantiplates mit der Oberseite nach unten für 6 Stunden zum Diffundieren in den Wärmeschrank (37°C).

Die Auswertung erfolgte nach dieser Zeit durch Ausmessen der Hämolysehöfe mit der Meßlupe. Die Ablesegenauigkeit von $\pm 0,1$ mm bei diesem Test entsprach 4 bis 18 CH100 E/ml. Da alle Durchmesser innerhalb des gut ablesbaren Bereiches zwischen 4,0 und 9,0 mm lagen, mußte kein Ansatz nach Serumverdünnung wiederholt werden. Auf dem beiliegenden Spezialkoordinatennetz waren die Ringdurchmesser als Abszisse und die semilogarithmisch eingezeichneten Gesamtkomplementkonzentrationen in CH100 E/ml als Ordinate angegeben. Durch Eintragen der von den Referenzverdünnungen erzielten Durchmesser in dieses Koordinatensystem konnte eine Referenzkurve erstellt werden. Mit deren Hilfe wurden über die Durchmesserwerte der Probanden die zugehörigen Komplementkonzentrationen gefunden. Da Referenzserum mit unterschiedlichem Grundgehalt an Komplement geliefert worden waren, ergaben sich mehrere Bezugskurven. Legt man den von der Fa. Biotest angegebenen Normbereich von 45 bis 60 CH100 E/ml zugrunde, waren allerdings die so ermittelten Gesamtkomplementkonzentrationen sowohl bei den Gesunden als auch bei den Milzlosen oft mehr als doppelt so hoch. An den Platten lag dies wahrscheinlich nicht, da noch nach

Monaten bis zu einem Jahr auf den Biotest-Quantiplates (zwar mit anderer Chargennummer) mit denselben tiefgefrorenen Seren nahezu gleich große Hämolysehöfe erzielt werden konnten. Sie waren also reproduzierbar, während die Konzentration des Referenzserums offensichtlich falsch angegeben worden war. Bei unserem Versuch interessierten aber nicht unbedingt die absoluten Werte; deshalb erfolgte nur ein direkter Durchmesservergleich zwischen Gesunden und Milzlosen.

3.4.5 Messung der Konzentration der Komplementfaktoren C3c und C4

Wie schon die Immunglobuline wurden die einzelnen Komplementfaktoren durch einfache radiale Immundiffusion quantitativ bestimmt (205).

Die dazu erforderlichen Antiseren gegen das C3c Fragment, das als hämolytisch inaktive Form beim Zerfall der C3-Komponente übrigbleibt, und gegen die C4-Komponente waren durch Tierimmunisierung gewonnen worden. Bei den verwendeten Nor-Partigen-Platten von den Behringwerken waren diese monospezifischen Antiseren in einer Agarosegelschicht eingeschlossen und durch Natriumacid (1g/l) und Natriumtimerfonat (0,1g/l) konserviert worden. Sie mußten bei Lagerung im Kühlschrank nach Anbrechen innerhalb von maximal 4 Wochen verbraucht werden.

Zur Überprüfung der Plattenqualität diente das Behring-Kontrollserum für Nor-Partigen (in geöffnetem Zustand für einige Wochen bei +4° bis +6°C haltbar).

Die Versuchsdurchführung erfolgte analog den Immunglobulinbestimmungen. Nach Verdunsten des Kondenswassers wurden mit der Hamiltonpipette jeweils 5µl Kontroll- bzw. Probandenserum in die Stanzlöcher der Platten gefüllt. Dabei ließ es sich nicht vermeiden, daß wegen der Doppelbestimmungen Proben des gleichen Probanden auf verschiedenen Platten der gleichen Chargennummer verteilt werden mußten. Nach Verschließen wurden die Nor-Partigenplatten bei Zimmertemperatur eben stengelassen.

Abgelesen wurden die gebildeten Präzipitatringsdurchmesser nach einer Diffusionszeit von 2 Tagen mit der Meßlupe. Der vom Kontrollserum erzielte, chargenabhängige Durchmesser stimmte für jede Platte innerhalb eines Vertrauensbereiches von $\pm 0,3$ mm (Fehler $\pm 15\%$) mit dem in einer Sollwerttabelle angegebenen überein. Mit Hilfe von Bezugswerttabellen wurden schließlich nach Mittelwertbildung der zusammengehörigen Wertepaare die gesuchten Serumkonzentrationen der Komplementfaktoren gefunden. Die Ablesegenauigkeit bei diesem Test von $\pm 0,1$ mm entsprach $\pm 0,039$ g/l (5 IU/ml) bei C3c und $\pm 0,014$ g/l bei der C4-Komponente.

3.4.6 Messung der Konzentration der Komplementfaktoren Clq, C3 Pro-Aktivator und C9

Auch zur Bestimmung dieser Komplementfaktoren findet die einfache radiale Immundiffusion Anwendung (205).

Die von den Behringwerken hergestellten spezifischen Antiseren waren durch Tierimmunisierung gewonnen, von unspezifischen Antikörpern gereinigt und stabilisiert worden. Die gelieferten Antiseren enthielten 2,72 g/l Anti-Human Clq, 0,64 g/l Anti-Human C3 Pro-Aktivator und 4,49 U/ml Anti-Human C9.

Um leere Platten zu erhalten, wurden zunächst alte Partigenplatten (Fa. Behring), die eine Fläche von ca. 34 qcm haben und 5-6 ml Agar fassen, nach Entfernen des alten Agars gründlich mit Isopropanol und Aqua dest. gesäubert und getrocknet. Zur Komplementplattenherstellung mußte als nächstes ein Agar bereitet werden: Dazu wurden 1,2 g Agar Noble-Pulver mit 0,1 g Natriumazid (zur Stabilisierung) versetzt und beides in 100 ml 0,9%iger NaCl-Lösung aufgelöst. Dieses Gemisch ließ man unter ständigem Rühren kurz aufkochen und kühlte es schließlich im Wasserbad auf 56°C ab. Nach Aufteilung auf Reagenzgläser in Portionen zu 6 ml wurden zu diesen je 80µl des entsprechenden Anti-Human-Komplementserums dazugegeben und dieser Ansatz zur Durchmischung geschwenkt. Anschließend goß man das Antiserum-Agar-Gemisch in die sauberen Partigen-Platten und suchte durch vorsichtiges Rühren mit einem Glasspatel eine möglichst gleichmäßige, blasenfreie Füllung zu erreichen. Nach Erkalten wurden

aus jeder Platte 12 Löcher mit einem Fassungsvermögen von jeweils 20µl gestanzt.

Beim eigentlichen Test wurden nun in diese Platten mit der Hamiltonpipette je 20µl des vorverdünnten Probandenserums gefüllt, wobei wieder Doppelbestimmungen gemacht wurden. Durch Vorversuche war für jeden Komplementfaktor eine optimale Serumverdünnung ermittelt worden, bei der die Präzipitatringdurchmesser in einen gut ablesbaren Bereich zwischen 5,5 mm und 10 mm lagen. So mußten die Seren für die Clq-Bestimmung auf 1:4 und für die Ermittlung von C3-Pro-Aktivator und C9 jeweils auf 1:16 vorverdünnt werden. Die beschichteten Platten wurden nun für etwa 72 Stunden bei Zimmertemperatur plan stehengelassen

Da nach dieser Diffusionszeit nur schwache Präzipitate entstanden waren, mußten diese mit Dopa-Pufferlösung gefärbt werden. Zu diesem Zweck wurde zunächst ein Puffer hergestellt, wobei 8,5 g NaCl, 8,62 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ und 2,489 g KH_2PO_4 in 1000 ml Aqua dest. gelöst wurden. Sodann mußten je 10 ml dieses Puffers mit 197 mg des schwer löslichen Dopapulvers (Fa. Behring) versetzt und unter wiederholtem Schütteln im Wasserbad auf 60°C erwärmt werden. Als das Dopapulver vollständig aufgelöst und die Pufferlösung abgekühlt war, wurden die Diffusionsplatten für 7 bis 8 Stunden damit überschichtet und offen im Dunkeln bei Zimmertemperatur in einer feuchten Kammer aufbewahrt. Nach Abgießen der Pufferlösung mußten die Platten noch 4 bis 5 mal etwa 30 Minuten lang mit Aqua dest. gewaschen werden, um den Agar wieder zu entfärben. Die Präzipitatringe blieben jedoch bräunlich gefärbt und waren jetzt gut sichtbar. Die Platten wurden nun sofort

mit der Meßlupe abgelesen, da sie im Laufe von einigen Tagen trotz Aufbewahrung im geschlossenen Schrank rasch nachdunkelten.

Zur Auswertung standen weder Bezugswerttabellen zur Verfügung, noch konnten Eichkurven ermittelt werden. Eine Umrechnung der Durchmesser in Absolutwerte war also nicht möglich. Für unsere Fragestellung war sie zwar wünschenswert aber nicht unbedingt nötig, da nur ein qualitativer Unterschied zwischen Gesunden und Milzlosen interessierte. Dieser erfolgte durch Vergleich der Präzipitatringdurchmesser.

4. ERGEBNISSE

4.1 Meßergebnisse

4.1.1 Meßwerttabellen

Als Grundlage zur weiteren Auswertung dienten bei nahezu allen Tests die aus Doppelbestimmungen gebildeten Mittelwerte je Versuchsperson. Für die Immunglobuline konnten mittels Eichkurven Konzentrationsangaben gemacht werden, was auch bei den Komplementfaktoren C3c und C4 über Bezugswerttabellen möglich war. Die so gewonnenen Werte sind in den Meßwerttabellen 1 bis 11 (S. 46-66) zusammengefaßt und bilden die Grundlage der Statistik. Die Spalte "Patienten-Code" umfaßt Fallnummer/ Geschlecht/Alter zur Zeit der Splenektomie/ und post-operatives Intervall bis zur Nachuntersuchung. Bei den Gesunden sind Fallnummer/Geschlecht/ und Alter zur Zeit der Untersuchung aufgelistet. (Die Zeitangaben verstehen sich in Jahren).

Da der verwendete, an anderer Stelle beschriebene statistische Test nur für arithmetische Reihen geeignet ist, bei den Titerangaben der beiden HAT's aber geometrische Reihen vorlagen, mußten diese erst in arithmetische Reihen umgewandelt werden. Dies geschah mit den Exponenten der Zweierpotenzen der Verdünnungsreihe; sie wurden als weitere Spalte in die Meßwerttabellen aufgenommen. Schließlich wurde in Tab. 12 (S. 68) eine Übersicht über die Operationsindikationen der Splenektomierten den Meßwerttabellen nachgestellt.

4.1.2 Graphische Darstellung der Ergebnisse

Mit Hilfe der Meßwerttabellen wurden die Ergebnisse als Punktwolken in den Abbildungen 3 bis 13 (S. 47-67) graphisch dargestellt, wobei das Zeichen $\times$ für Gesunde und das Zeichen $\odot$ für Milzlose steht.

Nach Bildung des Mittelwertes $\bar{x}$ aus sämtlichen Meßwerten der gesunden Probanden und der Errechnung der Standardabweichung s konnte ein Normbereich von $\bar{x} \pm s$ für jeden einzelnen Parameter in die entsprechende Graphik eingezeichnet werden.

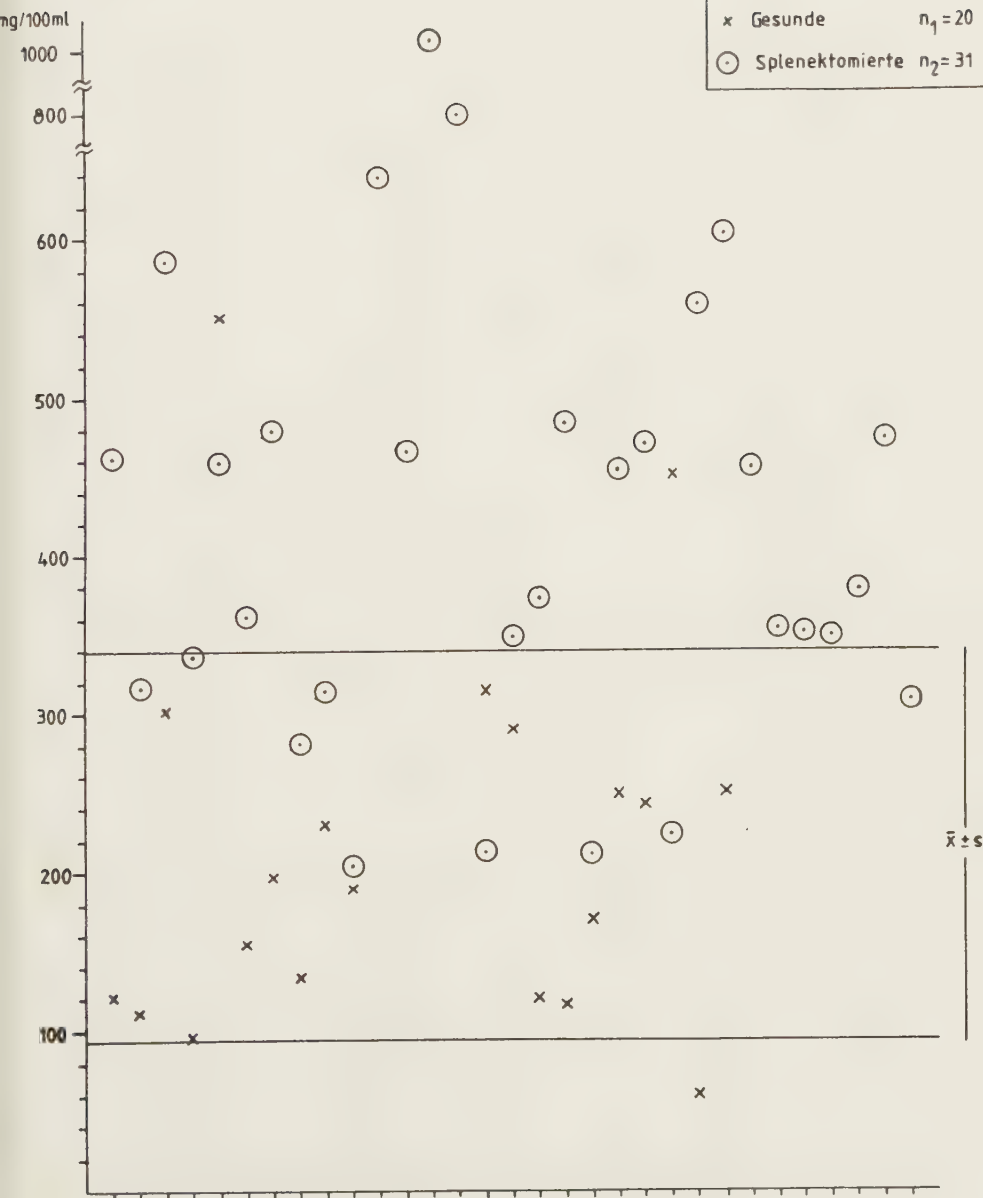
In den graphischen Darstellungen sind bereits Tendenzen der Versuchsparameter erkennbar, die später statistisch bestätigt wurden.

Tab. 1: Ig A - Meßwerte

Gesunde Code	Meßwerte mg/100ml	Patienten Code	Meßwerte mg/100ml
1/m/24	122,7	1/m/25/ 0,8	463,9
2/m/28	112,6	2/m/ 5/15	317,7
3/m/56	302,5	3/m/47/ 3	586,6
4/m/35	97,5	4/m/21/ 2	336,1
5/m/37	552,1	5/m/46/ 1	460,5
6/m/47	154,6	6/m/19/ 3	362,2
7/m/76	198,3	7/m/52/ 8	480,7
8/m/33	134,5	8/m/41/17	281,5
9/m/46	230,3	9/m/49/ 0,6	314,3
10/m/44	189,1	10/m/57/15	205,9
11/m/37		11/m/14/18	640,3
12/m/38		12/m/16/12	468,9
13/m/52		13/m/32/ 2	1008,4
14/m/21		14/m/41/ 5	800,0
15/w/23	316,0	15/w/10/11	213,5
16/w/32	290,8	16/w/64/ 9	350,4
17/w/21	121,0	17/w/38/11	374,8
18/w/26	116,8	18/w/50/17	484,0
19/w/26	171,4	19/w/29/ 0,1	211,8
20/w/59	250,4	20/m/53/ 1	455,5
21/w/58	242,9	21/m/32/ 9	472,3
22/w/34	452,1	22/m/66/ 4	225,2
23/w/18	60,5	23/m/36/ 5	559,7
24/w/26	250,4	24/m/32/ 7	605,0
25/w/24		25/m/51/ 5	457,1
		26/w/12/14	355,5
		27/w/14/15	353,9
		28/w/26/17	349,6
		29/w/48/12	379,8
		30/m/44/15	475,6
		31/w/27/11	310,9

Abb. 3 :

Ig A

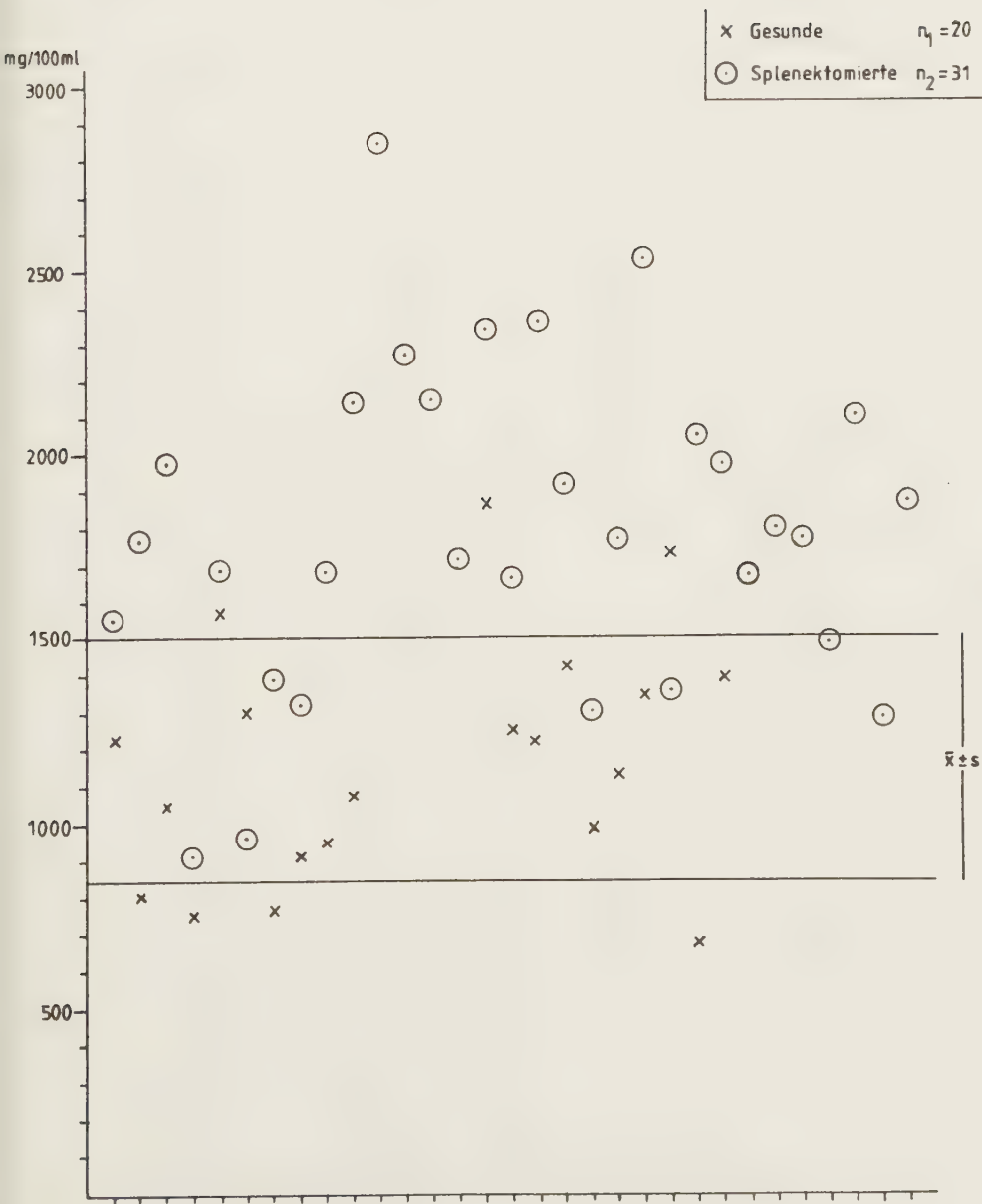


Tab. 2: Ig G - Meßwerte

Gesunde Code	Meßwerte mg/100ml	Patienten Code	Meßwerte mg/100ml
1/m/24	1226,1	1/m/25/ 0,8	1556,5
2/m/28	808,7	2/m/ 5/15	1773,9
3/m/56	1052,2	3/m/47/ 3	1982,6
4/m/35	752,2	4/m/21/ 2	913,0
5/m/37	1573,9	5/m/46/ 1	1691,3
6/m/47	1304,4	6/m/19/ 3	969,6
7/m/76	765,2	7/m/52/ 8	1395,7
8/m/33	913,0	8/m/41/17	1321,7
9/m/46	956,5	9/m/49/ 0,6	1691,3
10/m/44	1082,6	10/m/57/15	2147,8
11/m/37		11/m/14/18	2852,2
12/m/38		12/m/16/12	2278,3
13/m/52		13/m/32/ 2	2165,2
14/m/21		14/m/41/ 5	1721,7
15/w/23	1878,3	15/w/10/11	2356,5
16/w/32	1260,9	16/w/64/ 9	1673,9
17/w/21	1226,1	17/w/38/11	2373,9
18/w/26	1430,4	18/w/50/17	1926,1
19/w/26	995,7	19/w/29/ 0,1	1308,7
20/w/59	1139,1	20/m/53/ 1	1778,3
21/w/58	1352,2	21/m/32/ 9	2543,5
22/w/34	1739,1	22/m/66/ 4	1360,9
23/w/18	687,0	23/m/36/ 5	2056,5
24/w/26	1395,7	24/m/32/ 7	1982,6
25/w/24		25/m/51/ 5	1678,3
		26/w/12/14	1808,7
		27/w/14/15	1778,3
		28/w/26/17	1495,7
		29/w/48/12	2113,0
		30/m/44/15	1291,3
		31/w/27/11	1878,3

Abb. 4 :

Ig G

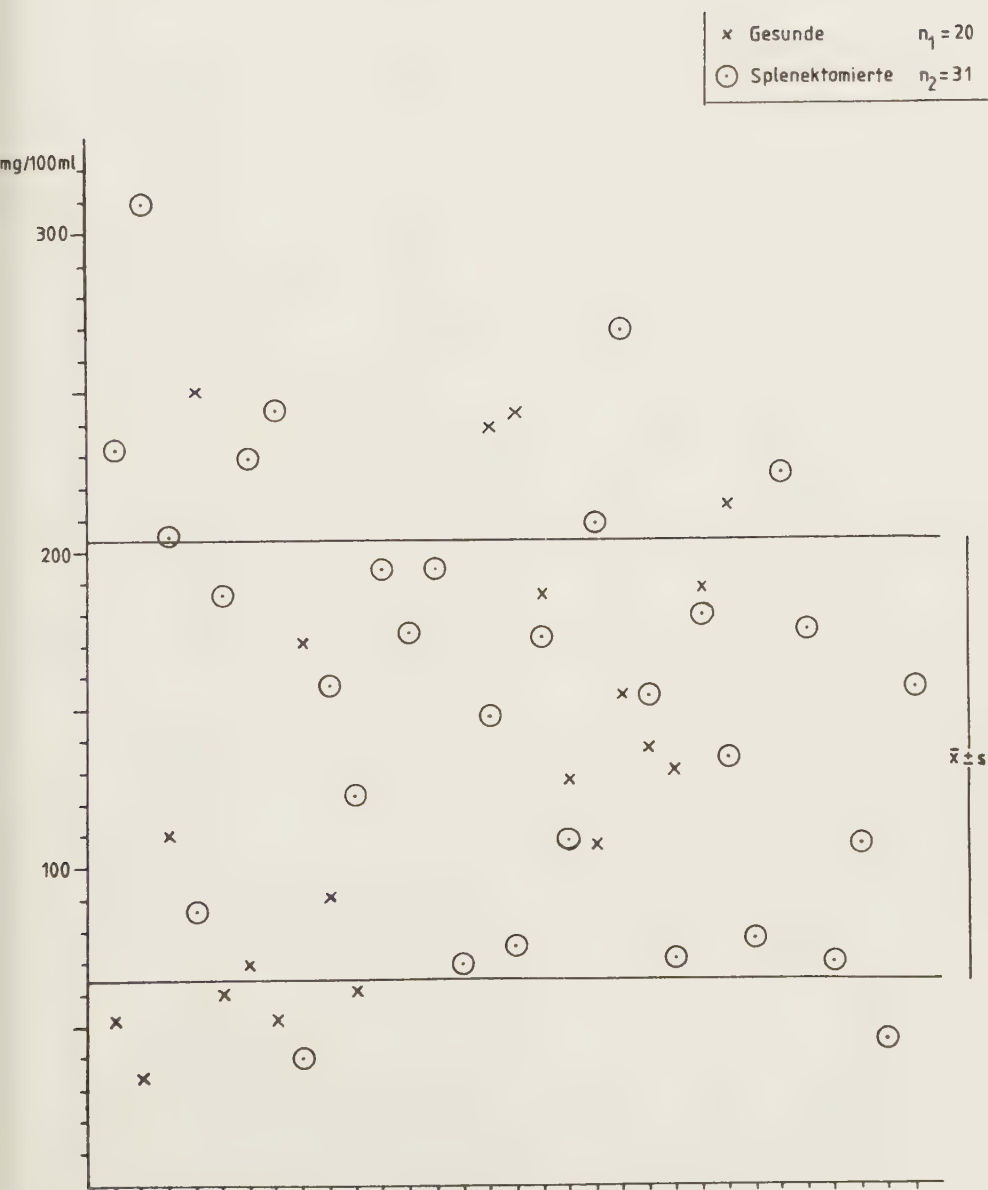


Tab. 3: Ig M - Meßwerte

Gesunde Code	Meßwerte mg/100ml	Patienten Code	Meßwerte mg/100ml
1/m/24	52,2	1/m/25/ 0,8	232,6
2/m/28	34,0	2/m/ 5/15	309,6
3/m/56	110,4	3/m/47/ 3	204,8
4/m/35	250,0	4/m/21/ 2	86,1
5/m/37	60,4	5/m/46/ 1	186,1
6/m/47	69,1	6/m/19/ 3	230,4
7/m/76	52,2	7/m/52/ 8	245,7
8/m/33	170,4	8/m/41/17	40,0
9/m/46	90,9	9/m/49/ 0,6	158,7
10/m/44	60,4	10/m/57/15	123,9
11/m/37		11/m/14/18	194,4
12/m/38		12/m/16/12	174,4
13/m/52		13/m/32/ 2	194,4
14/m/21		14/m/41/ 5	69,1
15/w/23	239,1	15/w/10/11	147,4
16/w/32	243,5	16/w/64/ 9	75,2
17/w/21	186,1	17/w/38/11	172,2
18/w/26	127,4	18/w/50/17	108,7
19/w/26	107,0	19/w/29/ 0,1	209,1
20/w/59	154,8	20/m/53/ 1	270,0
21/w/58	137,8	21/m/32/ 9	154,8
22/w/34	130,9	22/m/66/ 4	71,7
23/w/18	188,3	23/m/36/ 5	180,0
24/w/26	215,2	24/m/32/ 7	134,8
25/w/24		25/m/51/ 5	78,3
		26/w/12/14	224,4
		27/w/14/15	174,8
		28/w/26/17	70,0
		29/w/48/12	107,0
		30/m/44/15	46,5
		31/w/27/11	156,5

Abb. 5 :

Ig M



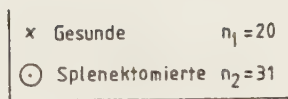
Tab. 4: Coli - Antikörper - Titer

Gesunde Code	Titer	Exponent y*	Patienten Code	Titer	Exponent y*
1/m/24	1: 128	7	1/m/35/ 0,8	1: 512	9
2/m/28	1: 64	6	2/m/ 5/15	1:2048	11
3/m/56	1: 128	7	3/m/47/ 3	1: 256	8
4/m/35	1:1024	10	4/m/21/ 2	1: 512	9
5/m/37	1: 64	6	5/m/46/ 1	1: 256	8
6/m/47	1: 128	7	6/m/19/ 3	1:1024	10
7/m/76	1: 64	6	7/m/52/ 8	1: 512	9
8/m/33	1: 512	9	8/m/41/17	1: 64	6
9/m/46	1:1024	10	9/m/49/ 0,6	1: 256	8
10/m/44	1: 64	6	10/m/57/15	1: 512	9
11/m/37			11/m/14/18	1:1024	10
12/m/38			12/m/16/12	1:1024	10
13/m/52			13/m/32/ 2	1: 256	8
14/m/21			14/m/41/ 5	1: 128	7
15/w/23	1: 512	9	15/w/10/11	1:1024	10
16/w/32	1:1024	10	16/w/64/ 9	1: 128	7
17/w/21	1:1024	10	17/w/38/11	1: 512	9
18/w/26	1:1024	10	18/w/50/17	1: 256	8
19/w/26	1: 512	9	19/w/29/ 0,1	1:1024	10
20/w/59	1:1024	10	20/m/53/ 1	1: 512	9
21/w/58	1:1024	10	21/m/32/ 9	1: 512	9
22/w/34	1: 512	9	22/m/66/ 4	1: 256	8
23/w/18	1: 512	9	23/m/36/ 5	1:1024	10
24/w/26	1: 512	9	24/m/32/ 7	1: 512	9
25/w/24			25/m/51/ 5	1: 256	8
			26/w/12/14	1: 512	9
			27/w/14/15	1:2048	11
			28/w/26/17	1: 128	7
			29/w/48/12	1: 128	7
			30/m/44/15	1: 256	8
			31/w/27/11	1: 512	9

* Für die Statistik wurden alle Werte in $1:2^y$ umgerechnet.
Beispiel: $1:64 = 1:2^y$ ($y=6$)

Abb. 6 :

Coli-HAT



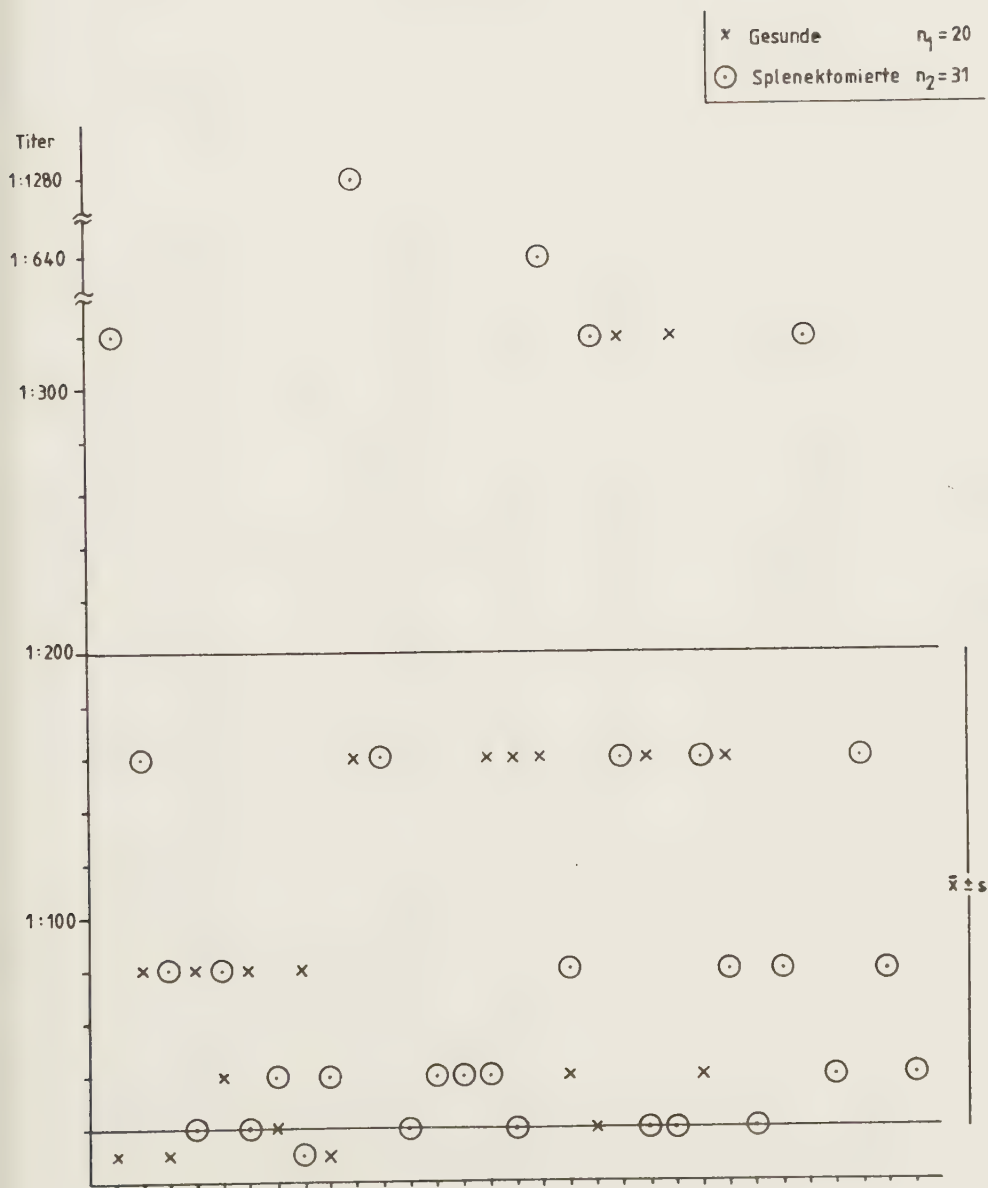
Tab. 5: Candida - Antikörper - Titer

Gesunde Code	Titer	Exponent y*	Patienten Code	Titer	Exponent y*
1/m/24	1: 10	0	1/m/25/ 0,8	1: 320	5
2/m/28	1: 80	3	2/m/ 5/15	1: 160	4
3/m/56	1: 10	0	3/m/47/ 3	1: 80	3
4/m/35	1: 80	3	4/m/21/ 2	1: 20	1
5/m/37	1: 40	2	5/m/46/ 1	1: 80	3
6/m/47	1: 80	3	6/m/19/ 3	1: 20	1
7/m/76	1: 20	1	7/m/52/ 8	1: 40	2
8/m/33	1: 80	3	8/m/41/17	1: 10	0
9/m/46	1: 10	0	9/m/49/ 0,6	1: 40	2
10/m/44	1: 160	4	10/m/57/15	1:1280	7
11/m/37			11/m/14/18	1: 160	4
12/m/38			12/m/16/12	1: 20	1
13/m/52			13/m/32/ 2	1: 40	2
14/m/21			14/m/41/ 5	1: 40	2
15/w/23	1: 160	4	15/w/10/11	1: 40	2
16/w/32	1: 160	4	16/w/64/ 9	1: 20	1
17/w/21	1: 160	4	17/w/38/11	1: 640	6
18/w/26	1: 40	2	18/w/50/17	1: 80	3
19/w/26	1: 20	1	19/w/29/ 0,1	1: 320	5
20/w/59	1: 320	5	20/m/53/ 1	1: 160	4
21/w/58	1: 160	4	21/m/32/ 9	1: 20	1
22/w/34	1: 320	5	22/m/66/ 4	1: 20	1
23/w/18	1: 40	2	23/m/36/ 5	1: 160	4
24/w/26	1: 160	4	24/m/32/ 7	1: 80	3
25/w/24			25/m/51/ 5	1: 20	2
			26/w/12/14	1: 80	3
			27/w/14/15	1: 320	5
			28/w/26/17	1: 40	2
			29/w/48/12	1: 160	4
			30/m/44/15	1: 80	3
			31/w/27/11	1: 40	2

* Für die Statistik wurden alle Werte in $1:10 \times 2^y$ umgerechnet. Beispiel: $1:80 = 1:10 \times 2^y$ ($y=3$)

Abb. 7 :

Candida - HAT



Tab. 6: Gesamtkomplement - Meßwerte

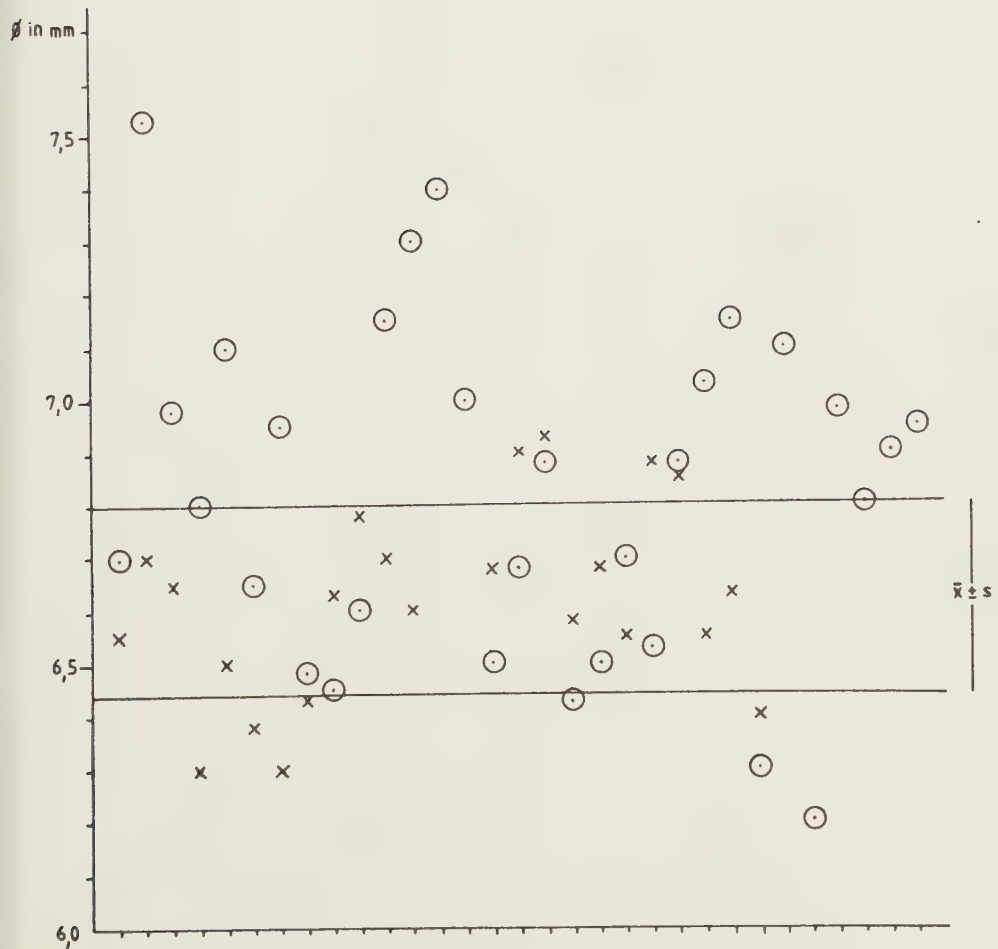
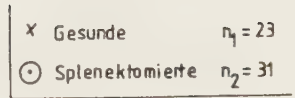
Gesunde Code	Ø in mm	Patienten Code	Ø in mm
1/m/24	5,55	1/m/25/ 0,8	4,75
2/m/28	5,08	2/m/ 5/15	4,90
3/m/56	4,98	3/m/47/ 3	4,75
4/m/35	5,15	4/m/21/ 2	4,83
5/m/37	5,13	5/m/46/ 1	4,50
6/m/47	5,13	6/m/19/ 3	4,35
7/m/76	6,28	7/m/52/ 8	4,75
8/m/33	4,83	8/m/41/17	5,45
9/m/46	5,00	9/m/49/ 0,6	5,33
10/m/44	5,60	10/m/57/15	4,83
11/m/37	4,73	11/m/14/18	4,68
12/m/38	4,70	12/m/16/12	5,13
13/m/52	5,15	13/m/32/ 2	4,80
14/m/21	5,25	14/m/41/ 5	5,15
15/w/23	5,00	15/w/10/11	4,65
16/w/32	5,13	16/w/64/ 9	4,78
17/w/21	5,35	17/w/38/11	4,53
18/w/26	5,20	18/w/50/17	4,63
19/w/26	5,28	19/w/29/ 0,1	5,13
20/w/59	4,83	20/m/53/ 1	5,00
21/w/58	5,20	21/m/32/ 9	3,95
22/w/34	5,75	22/m/66/ 4	5,25
23/w/18	5,18	23/m/36/ 5	4,88
24/w/26	5,25	24/m/32/ 7	5,00
25/w/24	4,70	25/m/51/ 5	4,80
		26/w/12/14	4,63
		27/w/14/15	5,25
		28/w/26/17	5,25
		29/w/48/12	4,80
		30/m/44/15	5,33
		31/w/27/11	4,75

Tab. 7: Meßwerte des Komplementfaktors Clq

Gesunde Code	Ø in mm	Patienten Code	Ø in mm
1/m/24	6,55	1/m/25/ 0,8	6,70
2/m/28	6,70	2/m/ 5/15	7,52
3/m/56	6,65	3/m/47/ 3	6,98
4/m/35	6,30	4/m/21/ 2	6,80
5/m/37	6,50	5/m/46/ 1	7,10
6/m/47	6,38	6/m/19/ 3	6,65
7/m/76	6,30	7/m/52/ 8	6,95
8/m/33	6,43	8/m/41/17	6,48
9/m/46	6,63	9/m/49/ 0,6	6,45
10/m/44	6,78	10/m/57/15	6,60
11/m/37	6,70	11/m/14/18	7,15
12/m/38	6,60	12/m/16/12	7,30
13/m/52		13/m/32/ 2	7,40
14/m/21		14/m/41/ 5	7,00
15/w/23	6,68	15/w/10/11	6,50
16/w/32	6,90	16/w/64/ 9	6,68
17/w/21	6,93	17/w/38/11	6,88
18/w/26	6,58	18/w/50/17	6,43
19/w/26	6,68	19/w/29/ 0,1	6,50
20/w/59	6,55	20/m/53/ 1	6,70
21/w/58	6,88	21/m/32/ 9	6,53
22/w/34	6,85	22/m/66/ 4	6,88
23/w/18	6,55	23/m/36/ 5	7,03
24/w/26	6,63	24/m/32/ 7	7,15
25/w/24	6,40	25/m/51/ 5	6,30
		26/w/12/14	7,10
		27/w/14/15	6,20
		28/w/26/17	6,98
		29/w/48/12	6,80
		30/m/44/15	6,90
		31/w/27/11	6,95

Abb. 9 :

Komplementfaktor C1q

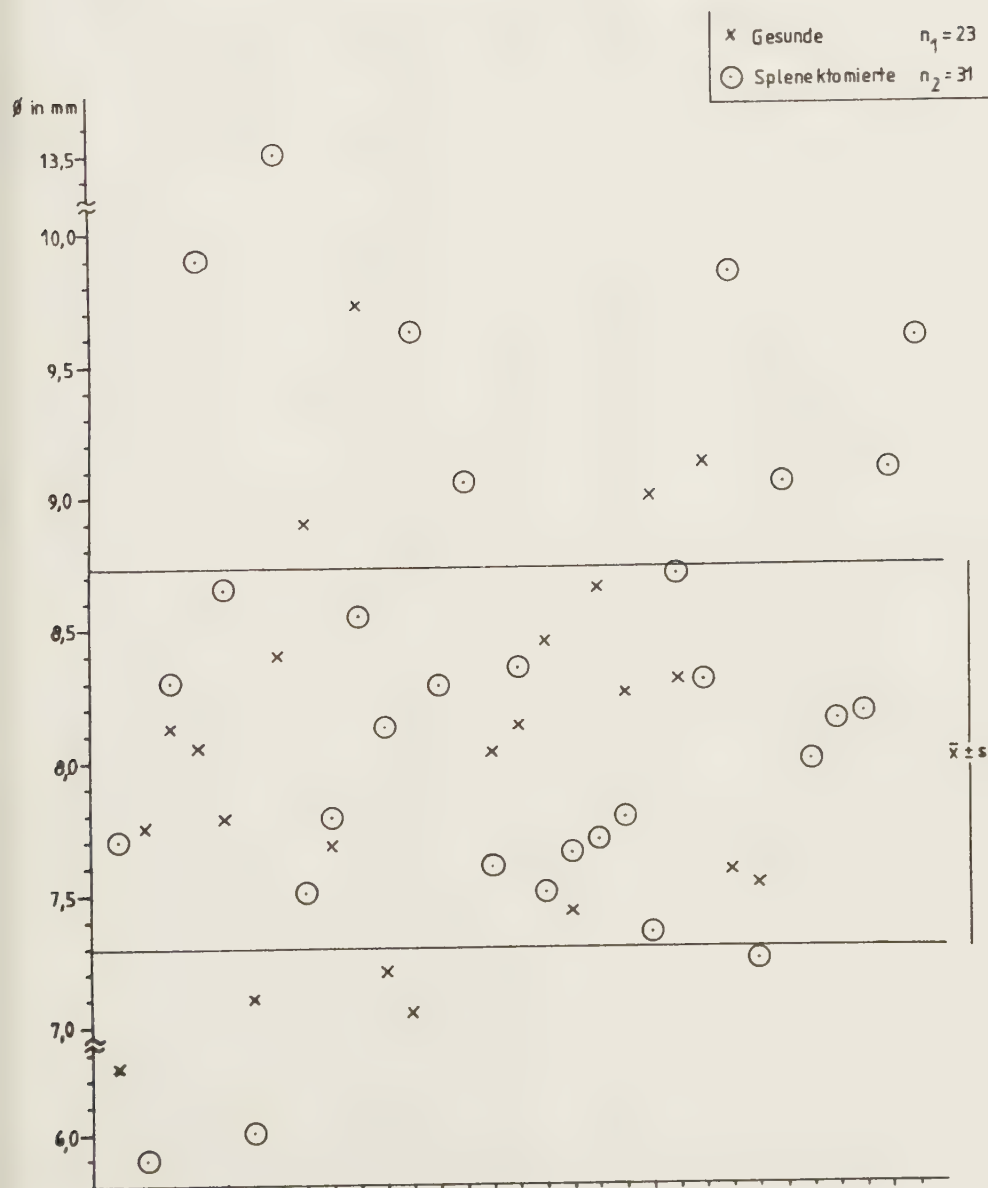


Tab. 8: Meßwerte des Komplementfaktors C3 - ProAktivators

Gesunde Code	Ø in mm	Patienten Code	Ø in mm
1/m/24	6,25	1/m/25/ 0,8	7,70
2/m/28	7,75	2/m/ 5/15	5,90
3/m/56	8,13	3/m/47/ 3	8,30
4/m/35	8,05	4/m/21/ 2	9,90
5/m/37	7,78	5/m/46/ 1	8,65
6/m/47	7,10	6/m/19/ 3	6,00
7/m/76	8,40	7/m/52/ 8	13,50
8/m/33	8,90	8/m/41/17	7,50
9/m/46	7,68	9/m/49/ 0,6	7,78
10/m/44	9,73	10/m/57/15	8,55
11/m/37	7,20	11/m/14/18	8,13
12/m/38	7,05	12/m/16/12	9,63
13/m/52		13/m/32/ 2	8,28
14/m/21		14/m/41/ 5	9,05
15/w/23	8,03	15/w/10/11	7,60
16/w/32	8,13	16/w/64/ 9	8,35
17/w/21	8,45	17/w/38/11	7,50
18/w/26	7,43	18/w/50/17	7,65
19/w/26	8,65	19/w/29/ 0,1	7,70
20/w/59	8,25	20/m/53/ 1	7,78
21/w/58	9,00	21/m/32/ 9	7,35
22/w/34	8,30	22/m/66/ 4	8,70
23/w/18	9,13	23/m/36/ 5	8,30
24/w/26	7,58	24/m/32/ 7	9,85
25/w/24	7,53	25/m/51/ 5	7,25
		26/w/12/14	9,05
		27/w/14/15	8,00
		28/w/26/17	8,15
		29/w/48/12	8,18
		30/m/44/15	9,10
		31/w/27/11	9,60

Abb. 10 :

Komplementfaktor C₃ ProAktivator

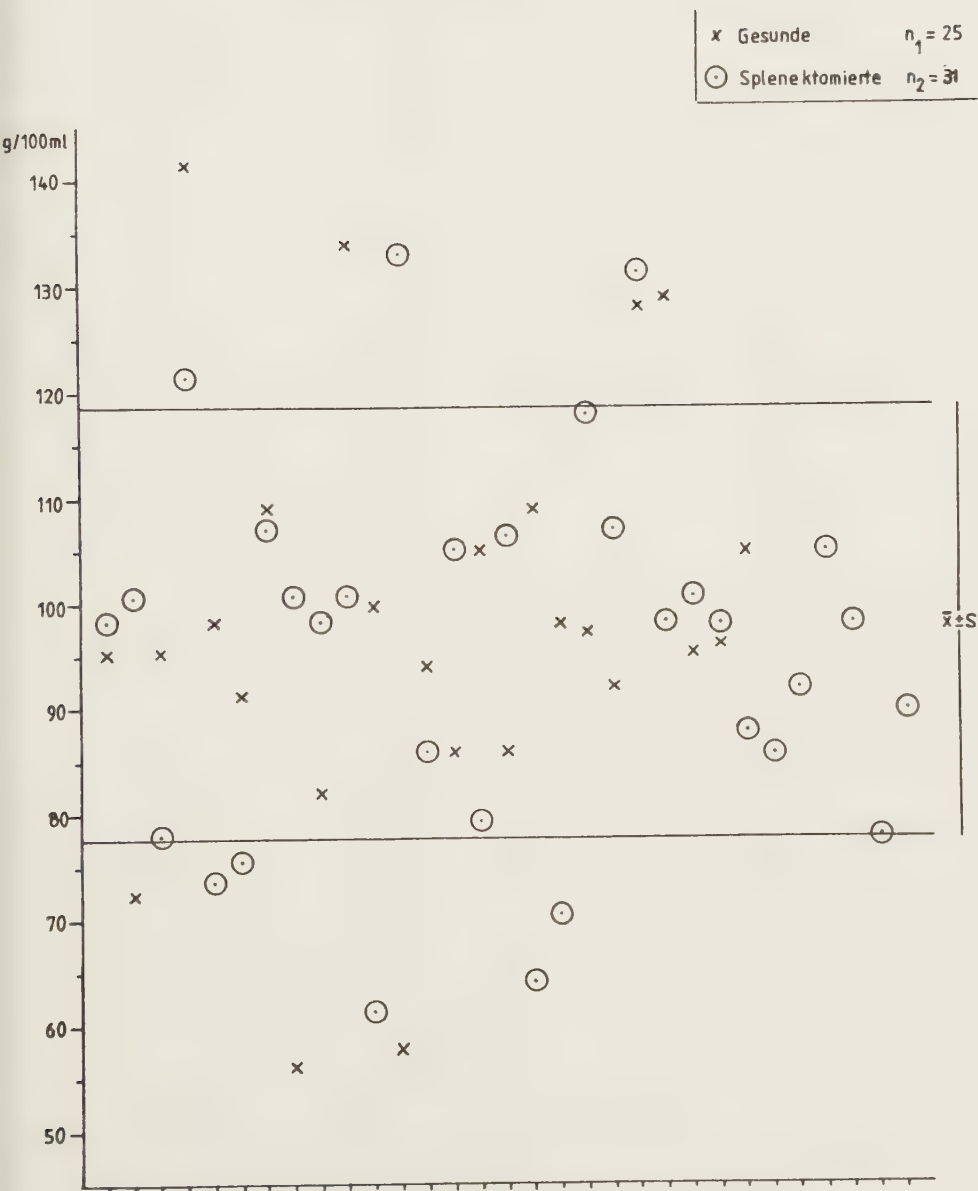


Tab. 9: Meßwerte des Komplementfaktors C3c

Gesunde Code	Meßwerte mg/100ml	Patienten Code	Meßwerte mg/100ml
1/m/24	95,3	1/m/25/ 0,8	98,2
2/m/28	72,4	2/m/ 5/15	100,6
3/m/56	95,3	3/m/47/ 3	78,1
4/m/35	141,5	4/m/21/ 2	121,5
5/m/37	98,2	5/m/46/ 1	73,5
6/m/47	91,2	6/m/19/ 3	75,4
7/m/76	109,0	7/m/52/ 8	107,0
8/m/33	56,0	8/m/41/17	100,6
9/m/46	82,0	9/m/49/ 0,6	98,2
10/m/44	134,0	10/m/57/15	100,6
11/m/37	99,7	11/m/14/18	61,3
12/m/38	57,8	12/m/16/12	133,0
13/m/52	94,1	13/m/32/ 2	85,9
14/m/21	85,9	14/m/41/ 5	105,0
15/w/23	105,0	15/w/10/11	79,3
16/w/32	85,9	16/w/64/ 9	106,2
17/w/21	109,0	17/w/38/11	64,2
18/w/26	98,2	18/w/50/17	70,0
19/w/26	97,4	19/w/29/ 0,1	118,0
20/w/59	92,1	20/m/53/ 1	107,0
21/w/58	128,2	21/m/32/ 9	131,5
22/w/34	129,0	22/m/66/ 4	98,2
23/w/18	95,5	23/m/36/ 5	100,6
24/w/26	96,2	24/m/32/ 7	98,2
25/w/24	105,0	25/m/51/ 5	88,0
		26/w/12/14	85,9
		27/w/14/15	92,1
		28/w/26/17	105,0
		29/w/48/12	98,2
		30/m/44/15	78,1
		31/w/27/11	90,0

Abb. 11:

Komplementfaktor C_{3c}



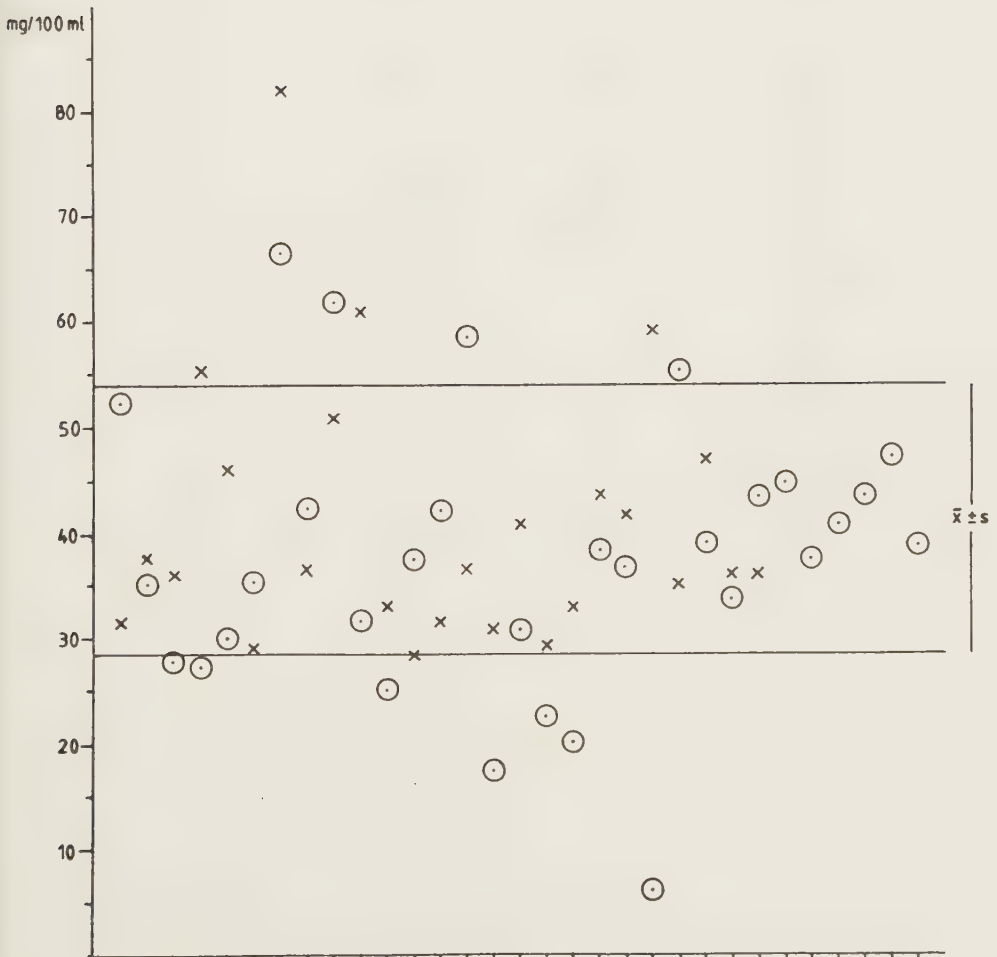
Tab. 10: Meßwerte des Komplementfaktors C4

Gesunde Code	Meßwerte mg/100ml	Patienten Code	Meßwerte mg/100ml
1/m/24	31,5	1/m/25/ 0,8	52,2
2/m/28	37,5	2/m/ 5/15	34,9
3/m/56	36,0	3/m/47/ 3	27,7
4/m/35	55,2	4/m/21/ 2	27,2
5/m/37	46,1	5/m/46/ 1	30,0
6/m/47	29,1	6/m/19/ 3	35,2
7/m/76	81,9	7/m/52/ 8	66,5
8/m/33	36,5	8/m/41/17	42,3
9/m/46	50,8	9/m/49/ 0,6	61,7
10/m/44	60,8	10/m/57/15	31,5
11/m/37	32,9	11/m/14/18	24,9
12/m/38	28,3	12/m/16/12	37,5
13/m/52	31,5	13/m/32/ 2	42,0
14/m/21	36,5	14/m/41/ 5	58,6
15/w/23	30,8	15/w/10/11	17,2
16/w/32	40,7	16/w/64/ 9	30,8
17/w/21	29,3	17/w/38/11	22,5
18/w/26	32,9	18/w/50/17	19,9
19/w/26	43,6	19/w/29/ 0,1	38,3
20/w/59	41,5	20/m/53/ 1	36,8
21/w/58	58,9	21/m/32/ 9	6,0
22/w/34	34,9	22/m/66/ 4	55,2
23/w/18	47,0	23/m/36/ 5	39,1
24/w/26	36,0	24/m/32/ 7	33,7
25/w/24	36,0	25/m/51/ 5	43,6
		26/w/12/14	44,7
		27/w/14/15	37,5
		28/w/26/17	40,7
		29/w/48/12	43,6
		30/m/44/15	47,3
		31/w/27/11	38,8

Abb. 12 :

Komplementfaktor C₄

x Gesunde n = 25
○ Splenektomierte n = 31

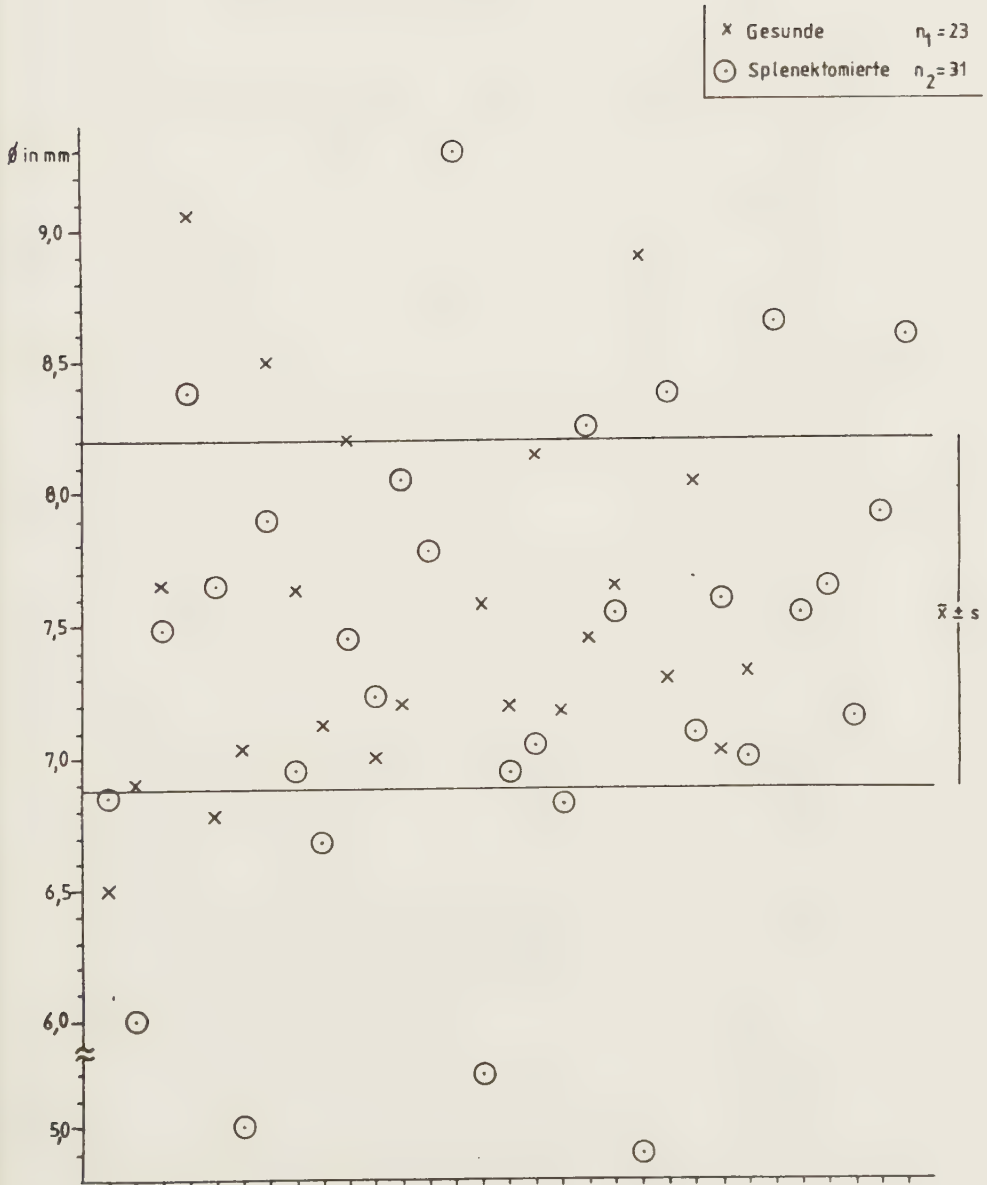


Tab. 11: Meßwerte des Komplementfaktors C9

Gesunde Code	Ø in mm	Patienten Code	Ø in mm
1/m/24	6,50	1/m/25/ 0,8	6,85
2/m/28	6,90	2/m/ 5/15	6,00
3/m/56	7,65	3/m/47/ 3	7,48
4/m/35	9,05	4/m/21/ 2	8,38
5/m/37	6,78	5/m/46/ 1	7,65
6/m/47	7,03	6/m/19/ 3	5,00
7/m/76	8,50	7/m/52/ 8	7,90
8/m/33	7,63	8/m/41/17	6,95
9/m/46	7,13	9/m/49/ 0,6	6,68
10/m/44	8,20	10/m/57/15	7,45
11/m/37	7,00	11/m/14/18	7,23
12/m/38	7,20	12/m/16/12	8,05
13/m/52		13/m/32/ 2	7,78
14/m/21		14/m/41/ 5	9,30
15/w/23	7,58	15/w/10/11	5,20
16/w/32	7,20	16/w/64/ 9	6,95
17/w/21	8,15	17/w/38/11	7,05
18/w/26	7,18	18/w/50/17	6,83
19/w/26	7,45	19/w/29/ 0,1	8,25
20/w/59	7,65	20/m/53/ 1	7,55
21/w/58	8,90	21/m/32/ 9	4,90
22/w/34	7,30	22/m/66/ 4	8,38
23/w/18	8,05	23/m/36/ 5	7,10
24/w/26	7,03	24/m/32/ 7	7,60
25/w/24	7,33	25/m/51/ 5	7,00
		26/w/12/14	8,65
		27/w/14/15	7,55
		28/w/26/17	7,65
		29/w/48/12	7,15
		30/m/44/15	7,93
		31/w/27/11	8,60

Abb. 13 :

Komplementfaktor C_9



Tab. 12: Übersicht über die Operationsindikationen

Patienten-Code	Operationsindikation
1/m/25/ 0,8	Traumatische Milzruptur
2/m/ 5/15	"
3/m/47/ 3	"
4/m/21/ 2	"
5/m/46/ 1	"
6/m/19/ 3	"
7/m/52/ 8	"
8/m/41/17	"
9/m/49/ 0,6	"
10/m/57/15	Portale Hypertension
11/m/14/18	"
12/m/16/12	"
13/m/32/ 2	"
14/m/41/ 5	"
15/w/10/11	"
16/w/64/ 9	"
17/w/38/11	"
18/w/50/17	"
19/w/29/ 0,1	"
20/m/53/ 1	Hiatushernien-Operation
21/m/32/ 9	Umwandlung nach Roux bei Z. n. BII
22/m/66/ 4	3/4 Magenresektion wegen U. ventr.
23/m/36/ 5	Zollinger-Ellison-Syndrom
24/m/32/ 7	Nekrotisierende Pankreatitis
25/m/51/ 5	Sigmaresektion wegen Divertikulitis
26/w/12/14	Hereditäre Sphärozytose
27/w/14/15	"
28/w/26/17	"
29/w/48/12	Anämie unklarer Genese
30/m/44/15	Splenomegalie nach Malaria
31/w/27/11	Milzzyste

4.1.3 Statistische Prüfung der Ergebnisse

Zur statistischen Auswertung der Meßergebnisse wurde der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet (244 a). Bei diesem Test geht man von zwei voneinander unabhängigen Beobachtungseinheiten oder Stichproben aus. Dabei stammt die erste Stichprobe (Gesunde) vom Umfang n_1 mit den Werten x_1 , dem (errechneten) Stichprobenmittelwert $\bar{x}_1$ (streng mathematisch eigentlich ein "Schätzwert") und der Varianz s_1^2 aus einer normalverteilten Grundgesamtheit mit dem unbekannten Mittelwert μ_1 sowie der unbekannten Varianz σ_1^2 . Die zweite Stichprobe (Milzlose) vom Umfang n_2 mit den Werten x_2 dem Stichprobenmittelwert $\bar{x}_2$ und der Varianz s_2^2 gehört einer normalverteilten Grundgesamtheit mit dem unbekannten Mittelwert μ_2 sowie der unbekannten Varianz σ_2^2 an. Es wird nun die sog. Nullhypothese H_0 ($\mu_1 = \mu_2$) geprüft, in welcher die Behauptung aufgestellt wird, daß beide Stichproben aus Grundgesamtheiten mit gleichem arithmetischem Mittel ($\mu_1 = \mu_2$) stammen unter Zugrundelegung einer Irrtumswahrscheinlichkeit p (bei einseitigem Test, bzw. $2p$ bei zweiseitigem Test). Ferner wird dabei vorausgesetzt, daß die Varianzen der beiden Grundgesamtheiten gleich sind, daß also $\sigma_1^2 = \sigma_2^2$ gilt. Die Nullhypothese ist richtig, wenn für die Testgröße t gilt:

$$|t| = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2 \cdot (n_1 - 1) + s_2^2 \cdot (n_2 - 1)}{n_1 + n_2 - 2}}} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}} < \text{Tabellen } t \text{ } (\nu, 2p)$$

mit Freiheitsgraden $\nu = n_1 + n_2 - 2$

und der Irrtumswahrscheinlichkeit p bzw. $2p$.

In diesem Fall unterscheiden sich die beiden Mittelwerte $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ nur zufällig voneinander.

Die Nullhypothese ist abzulehnen, wenn gilt:

$$|t| = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2 \cdot (n_1 - 1) + s_2^2 \cdot (n_2 - 1)}{n_1 + n_2 - 2}}} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}} \geq \text{Tabellen } t(\nu, 2p)$$

Hier ist die Differenz zwischen den Mittelwerten $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ signifikant; die beiden Stichproben entstammen also Grundgesamtheiten mit unterschiedlichen Mittelwerten.

Der beschriebene Test wurde für jeden Versuchsparameter mehrmals nach unterschiedlichen Gesichtspunkten durchgeführt:

Es ging nicht nur um den Vergleich aller erhobenen Meßwerte der Gesunden mit denen der Milzlosen; auch die statistische Berechnung unterteilt nach dem Geschlecht war von Interesse. Ferner wurde eine Einteilung nach Operationsindikationen vorgenommen. Dabei entstanden zwei große Gruppen: zum einen die der posttraumatisch Splenektomierten, zum anderen die Gruppe der Milzlosen aus "Internistischer Indikation". Unter diesem Begriff wurden alle übrigen Patienten zusammengefaßt. Diese letzte Unterteilung erfolgte in Anlehnung an die eingangs beschriebene Histopathologie der entnommenen Organe. Danach waren den Unfallverletzten durchwegs Milzen mit normalen Parenchym entfernt worden, während bei den Patienten mit "Internistischer Indikation" in den meisten Fällen bereits eine mehr oder weniger pathologische Organverände-

rung vorgelegen hatte. Noch zu erwähnen ist ferner, daß die Traumagruppe zufällig nur aus Männern bestand, weshalb lediglich die gesunden männlichen Probanden zum Vergleich herangezogen wurden.

Neben dem Mittelwert $\bar{x}$, der Standardabweichung s und dem t-Wert wurde für jede Gruppe ein Standardfehler $s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$ berechnet. Dieser sagt etwas über die Genauigkeit des Mittelwertes aus, da er dessen Schwankungsbreite ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) angibt. Es ist klar, daß der Mittelwert genauer und der Standardfehler kleiner wird, wenn mehr Messungen gemacht werden.

Die t-Teste für unverbundene Stichproben erbrachten bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $2p=0,05$ (5%) folgende Ergebnisse für die einzelnen Versuchsparameter:

Das IgA war, wie bereits die Graphik vermuten ließ, sowohl in der milzlosen Gesamtgruppe

$$(\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 431,02 \pm 31,00)$$

als auch in den einzelnen Untergruppen

$$(\text{Milzlose Männer: } \bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 475,10 \pm 41,11;$$

$$\text{Milzlose Frauen: } \bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 338,41 \pm 25,26;$$

$$\text{Traumapatienten: } \bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 400,39 \pm 33,90;$$

$$\text{Internist. Ind.: } \bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 444,91 \pm 41,28)$$

gegenüber dem Normalkollektiv

$$(\text{Gesamt: } \bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 218,33 \pm 27,38)$$

hochsignifikant erhöht. Legt man einen Normbereich von $\bar{x} \pm s = 218,33 \pm 122,45$ mg/100ml zugrunde, so lagen 71% der Splenektomierten über der oberen Normgrenze.

Beim IgG überschritten 74% der Patientenwerte den Normbereich ($\bar{x} \pm s = 1177,0 \pm 327,59$ mg/100ml). Statistisch konnte auch die Erhöhung dieses Immunglobulins in allen Gruppen

(Milzlose Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 1802,1 \pm 79,04$;

Milzlose Männer: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 1769,2 \pm 105,57$;

Milzlose Frauen: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 1871,3 \pm 108,46$;

Traumapat.: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 1477,3 \pm 120,65$;

Internist. Ind.: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 1935,0 \pm 86,09$;

Gesunde Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 1177,0 \pm 73,25$)

mit hoher Signifikanz bestätigt werden.

Die Nullhypothese mußte beibehalten werden, d. h. es ließ sich kein Unterschied zu den Gesunden

(Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 134,01 \pm 15,57$)

nachweisen beim IgM in der milzlosen Gesamtgruppe

($\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 154,57 \pm 12,34$)

sowie in den Untergruppen "Internistische Indikationen"

($\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 142,62 \pm 12,64$)

und milzlose Frauen

($\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 144,53 \pm 16,81$).

Nur im statistischen Vergleich der beiden Männerpopulationen

(gesunde Männer: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 95,00 \pm 21,19$;

milzlose Männer: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 161,25 \pm 16,56$)

sowie in der Relation gesunde Männer/Traumapatienten

(Traumapat.: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 188,20 \pm 27,72$)

zeigte sich eine knapp signifikante Erhöhung des IgM für die Splenektomierten. Für dieses Makroglobulin war ein Normbereich von $\bar{x} \pm s = 134,01 \pm 69,64$ mg/100ml ermittelt worden.

Der Coli-Antikörpertiter war bei fast allen Splenektomierten-Gruppen

(Milzlose Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 8,71 \pm 0,21$;

Traumapat.: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 8,67 \pm 0,47$;

Internist. Ind.: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 8,73 \pm 0,25$)

etwas höher, bei den milzlosen Frauen

($\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 8,90 \pm 0,41$;

gesunde Frauen: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 9,5 \pm 0,17$)

aber etwas niedriger als bei den Gesunden

(Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 8,45 \pm 0,36$),

jedoch ohne Signifikanz. Nur für die männlichen Milzlosen

($\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 8,71 \pm 0,25$)

ergab sich eine statistisch signifikante Titererhöhung, was aber wohl an den niedrigen Ausgangstitern der gesunden Männer

($\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 7,40 \pm 0,52$)

lag. Im Ganzen betrachtet lagen nahezu alle Milzlosenwerte innerhalb des errechneten Normbereichs ($\bar{x} \pm s$) von

1 : 115 bis 1 : 1064.

Abgesehen von ein paar Streuwerten boten auch die Candida-Titer der Splenektomierten eine gleichmäßige Verteilung im Normbereich ($\bar{x} \pm s = 1 : 21$ bis $1 : 200$).

Erwartungsgemäß ergab sich hier keinerlei Signifikanz

(Gesunde Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 2,70 \pm 0,36$;

Milzlose Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 2,81 \pm 0,30$;

Milzlose Männer: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 2,57 \pm 0,37$;

Milzlose Frauen: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 3,30 \pm 0,52$;

Traumapat.: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 2,33 \pm 0,53$;

Internist. Ind.: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 3,00 \pm 0,37$).

Was bereits in der graphischen Darstellung ins Auge fiel, war statistisch eindeutig: Die Gesamtkomplementwerte aller Splenektomierten

(Milzlose Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 4,86 \pm 0,06$)

und nahezu sämtlicher Untergruppen

(Milzlose Männer: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 4,88 \pm 0,08$;

Milzlose Frauen: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 4,84 \pm 0,09$;

Internist. Ind.: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 4,87 \pm 0,07$)

waren signifikant erniedrigt

(Gesunde Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 5,18 \pm 0,07$).

Nur bei den traumatischen Milzrupturen

($\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 4,85 \pm 0,12$)

war der Tabellen t-Wert um einige Hundertstel größer als der errechnete. Die Normdurchmesser der Hämolysehöfe lagen um $5,18 \pm 0,35$ mm.

Beim Komplementfaktor Clq lagen 52% der Milzlosendurchmesser über dem Normbereich ($\bar{x} \pm s = 6,62 \pm 0,18$ mm). Die schon graphisch deutliche Erhöhung der Milzlosenwerte konnte für fast alle Gruppen

(Milzlose Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 6,83 \pm 0,06$;

Milzlose Männer: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 6,88 \pm 0,07$;

Traumapat.: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 6,85 \pm 0,11$;

Internist. Ind.: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 6,82 \pm 0,07$;

Gesunde Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 6,62 \pm 0,04$)

signifikant bewiesen werden. Eine Ausnahme bildeten die splenektomierten Frauen, deren Mittelwert

($\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 6,70 \pm 0,09$)

mit dem der gesunden Frauen

($\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 6,69 \pm 0,05$)

nahezu identisch war.

In der Graphik zeigte sich beim C3-ProAktivator eine leichte Tendenz zur Erhöhung (Normbereich $\bar{x} \pm s = 8,02 \pm 0,71$ mm), die jedoch statistisch nicht bestätigt werden konnte

(Milzlose Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 8,35 \pm 0,24$;

Milzlose Männer: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 8,44 \pm 0,34$;

Milzlose Frauen: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 8,18 \pm 0,22$;

Traumapat.: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 8,35 \pm 0,76$;

Intern. Ind.: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 8,35 \pm 0,16$;

Gesunde Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 8,02 \pm 0,16$).

Auch beim Komplementfaktor C3c (Normbereich: $\bar{x} \pm s = 98,15 \pm 20,52$ mg/100ml) konnte keine signifikante Änderung der Splenektomierten

(Milzlose Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 95,16 \pm 3,18$;

Milzlose Männer: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 97,17 \pm 3,97$;

Milzlose Frauen: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 90,95 \pm 5,28$;

Traumapat.: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 94,79 \pm 5,35$;

Internist. Ind.: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 95,31 \pm 3,98$)

gegenüber den Gesunden

(Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 98,15 \pm 4,11$)

nachgewiesen werden.

Ebenfalls statistisch unverändert waren die C4-Werte der Milzlosen

(Milzlose Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 37,67 \pm 2,35$;

Milzlose Männer: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 39,71 \pm 3,07$;

Milzlose Frauen: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 33,40 \pm 3,21$;

Traumapat.: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 41,97 \pm 4,94$;

Internist. Ind.: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 35,92 \pm 2,61$)

gegenüber den Gesunden

(Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 41,0 \pm 2,51$).

Für C4 wurde ein Normbereich von 41,05 +/- 12,54 mg/100ml errechnet.

Schließlich bestand auch beim C9 kein signifikanter Unterschied zwischen Gesunden

(Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 7,54 \pm 0,14$)

und Milzlosen

(Milzlose Gesamt: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 7,32 \pm 0,18$;

Milzlose Männer: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 7,29 \pm 0,23$;

Milzlose Frauen: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 7,39 \pm 0,32$;

Traumapat.: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 6,99 \pm 0,34$;

Internist. Ind.: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 7,46 \pm 0,22$).

Der Normbereich dieser Präzipitatringer lag um 7,54 +/- 0,66 mm.

Im Anschluß zeigen die Tabellen 13 bis 23 (S. 78 - 88) die Ergebnisse der Statistik für jeden einzelnen Versuchsparameter.

Folgende Zeichenerklärung gilt jeweils für die Stichprobe der Grundgesamtheit:

- $\bar{x}_1$: Mittelwert der Gesunden
- $\bar{x}_2$: Mittelwert der Milzlosen
- n_1 : Anzahl der Gesunden
- n_2 : Anzahl der Milzlosen
- s_1 : Standardabweichung der Gesunden
- s_2 : Standardabweichung der Milzlosen
- $s_{\bar{x}_1}$: Standardfehler der Gesunden
- $s_{\bar{x}_2}$: Standardfehler der Milzlosen
- $2p$: Irrtumswahrscheinlichkeit (hier bei zweiseitigem Test $2p = 0,05$, d. h. 5%)

Tab. 13: Statistischer Vergleich aller gemessenen Ig A - Werte von Gesunden (x_1) und Milzlosen (x_2), Vergleich je nach Geschlecht sowie nach der Indikation für die Splenektomie.
(t-Test für unverbundene Stichproben)

Vergleich Ig A	Konzentration in mg/100ml			n_1	n_2	s_1	s_2	$s_{\bar{x}_1}$	$s_{\bar{x}_2}$	t-Wert	Freiheits- grade γ	Tabellen- t-Wert für $2p=0,05$	Signifikanz
	Gesunde $\bar{x}_1$	Milzlose $\bar{x}_2$											
Gesamt	218,33	431,02		20	31	122,45	172,62	27,38	31,00	-4,7812	49	2,0096	↑
Geschlecht	Männer	209,42	475,10	10	21	135,44	188,40	42,83	41,11	-3,9809	29	2,0452	↑
	Frauen	227,23	338,41	10	10	114,60	79,88	36,24	25,26	-2,5168	18	2,1009	↑
Indikationen	Traumatische Milzrupturen	209,42	400,39	10	9	135,44	101,70	42,83	33,90	-3,4422	17	2,1098	↑
	Internist. Indikationen	218,33	444,91	20	22	122,45	193,60	27,38	41,28	-4,4799	40	2,0211	↑

Tab. 14: Statistischer Vergleich aller gemessenen Ig G - Werte von Gesunden (x_1) und Milzlosen (x_2), Vergleich je nach Geschlecht sowie nach der Indikation für die Splenektomie (t-Test für unverbundene Stichproben)

Vergleich	Konzentration in mg/100ml		n_1	n_2	s_1	s_2	$s\bar{x}_1$	$s\bar{x}_2$	t-Wert	Freiheits- grade γ	Tabellen- t-Wert für $2p=0,05$	Signifikanz
	Gesunde $\bar{x}_1$	Milzlose $\bar{x}_2$										
Gesamt	1177,0	1802,1	20	31	327,59	440,08	73,25	79,04	-5,4460	49	2,0096	↑
Geschlecht	Männer	1043,5	10	21	263,81	483,77	83,43	105,57	-4,4151	29	2,0452	↑
	Frauen	1310,5	10	10	342,59	342,97	108,33	108,46	-3,6587	18	2,1009	↑
Indikationen	Traumatische Milzrupturen	1043,5	10	9	263,81	361,98	83,43	120,65	-3,0082	17	2,1098	↑
	Internist. Indikationen	1177,0	20	22	327,59	403,78	73,25	86,09	-6,6391	40	2,0211	↑

Tab. 15: Statistischer Vergleich aller gemessenen Ig M - Werte von Gesunden (x_1) und Milzlosen (x_2), Vergleich je nach Geschlecht sowie nach der Indikation für die Splenektomie
(t-Test für unverbundene Stichproben)

Vergleich	Konzentration in mg/100ml		n_1	n_2	s_1	s_2	$s\bar{x}_1$	$s\bar{x}_2$	t-Wert	Freiheits- grade γ	Tabellen- t-Wert für $2p=0,05$	Signifikanz
	Gesunde $\bar{x}_1$	Milzlose $\bar{x}_2$										
Ig M	134,01	154,57	20	31	69,64	68,70	15,57	12,34	-1,0381	49	2,0096	---
Gesamt												
Geschlecht	Männer	95,00	161,25	10	67,01	75,87	21,19	16,56	-2,3546	29	2,0452	↑
	Frauen	173,01	144,53	10	48,65	53,16	15,39	16,81	+1,2497	18	2,1009	---
Indikationen	Traumatische Milzrupturen	95,00	188,20	10	67,01	83,17	21,19	27,72	-2,7035	17	2,1098	↑
	Internist. Indikationen	134,01	142,62	20	69,64	59,30	15,57	12,64	-0,4328	40	2,0211	---

Tab. 16: Statistischer Vergleich aller gemessenen C O L I - Antikörper - Titer von Gesunden (x_1) und Milzlosen (x_2), Vergleich je nach Geschlecht sowie nach der Indikation für die Splenektomie
(t-Test für unverbundene Stichproben)

Vergleich	Titer		n_1	n_2	s_1	s_2	$s_{\bar{x}_1}$	$s_{\bar{x}_2}$	t-Wert	Freiheitsgrade γ	Tabellen-t-Wert für $2p=0,05$	Signifikanz
	Gesunde $\bar{x}_1$	Milzlose $\bar{x}_2$										
Gesamt	8,45 $\pm 1,350$	8,71 $\pm 1,419$	20	31	1,61	1,19	0,36	0,21	-0,6632	49	2,0096	---
Geschlecht	Männer	7,40 $\pm 1,169$	10	21	1,65	1,15	0,52	0,25	-2,5875	29	2,0452	↑
	Frauen	9,50 $\pm 1,724$	10	10	0,53	1,29	0,17	0,41	+1,3646	18	2,1009	---
Indikationen	Traumatische Milzrupturen	7,40 $\pm 1,169$	10	9	1,65	1,41	0,52	0,47	-1,7883	17	2,1098	---
	Internist. Indikationen	8,45 $\pm 1,350$	20	22	1,61	1,16	0,36	0,25	-0,6455	40	2,0211	---

Tab. 17: Statistischer Vergleich aller gemessenen C A N D I D A - Antikörper - Titer von Gesunden (x_1) und Milzlosen (x_2), Vergleich je nach Geschlecht sowie nach der Indikation für die Splenektomie (t-Test für unverbundene Stichproben)

Vergleich	Titer		n ₁	n ₂	s ₁	s ₂	s $\bar{x}_1$	s $\bar{x}_2$	t-Wert	Freiheitsgrade γ	Tabellen-t-Wert für 2p=0,05	Signifikanz
	Gesunde $\bar{x}_1$	Milzlose $\bar{x}_2$										
CANDIDA - HAT												
Gesamt	2,70 ±1:65	2,81 ±1:70	20	31	1,63	1,68	0,36	0,30	-0,2236	49	2,0096	---
Geschlecht												
Männer	1,90 ±1:37	2,57 ±1:59	10	21	1,52	1,69	0,48	0,37	-1,0653	29	2,0452	---
Frauen	3,50 ±1:113	3,30 ±1:98	10	10	1,35	1,64	0,43	0,52	+0,2978	18	2,1009	---
Indikationen												
Traumatische Milzrupturen	1,90 ±1:37	2,33 ±1:50	10	9	1,52	1,58	0,48	0,53	-0,6080	17	2,1098	---
Internist. Indikationen	2,70 ±1:65	3,00 ±1:80	20	22	1,63	1,72	0,36	0,37	-0,5798	40	2,0211	---

Tab. 18: Statistischer Vergleich aller gemessenen G E S A M T K O M P L E M E N T - Werte von Gesunden (x_1) und Milzlosen (x_2), Vergleich je nach Geschlecht sowie nach der Indikation für die Splenektomie
(t-Test für unverbundene Stichproben)

Vergleich	Durchmesser in mm		n ₁	n ₂	s ₁	s ₂	s $\bar{x}_1$	s $\bar{x}_2$	t-Wert	Frei- heits- grade γ	Tabellen- t-Wert für 2p=0,05	Signifikanz	
	Gesunde $\bar{x}_1$	Milzlose $\bar{x}_2$											
Gesamt	5,18	4,86	25	31	0,35	0,32	0,07	0,06	+3,4794	54	2,0049	↓	
Geschlecht	Männer	5,18	4,88	14	21	0,41	0,35	0,11	0,08	+2,3762	33	2,0345	↓
	Frauen	5,17	4,84	11	10	0,28	0,27	0,08	0,09	+2,7720	19	2,0930	↓
Indikationen	Traumatische Milzrupturen	5,18	4,85	14	9	0,41	0,35	0,11	0,12	+2,0325	21	2,0796	knapp nicht signifikant
	Internist. Indikationen	5,18	4,87	25	22	0,35	0,32	0,07	0,07	+3,1176	45	2,0141	↓

Tab. 19: Statistischer Vergleich aller gemessenen Clq - K O M P L E M E N T - Werte von Gesunden (x_1) und Milzlosen (x_2), Vergleich je nach Geschlecht sowie nach der Indikation für die Splenektomie (t-Test für unverbundene Stichproben)

Vergleich	Durchmesser in mm		n_1	n_2	s_1	s_2	$s\bar{x}_1$	$s\bar{x}_2$	t-Wert	Freiheits- grade γ	Tabellen- t-Wert für $2p=0,05$	Signifikanz
	Gesunde $\bar{x}_1$	Milzlose $\bar{x}_2$										
Gesamt	6,62	6,83	23	31	0,18	0,32	0,04	0,06	-2,8257	52	2,0067	↑
Geschlecht	Männer	6,54	12	21	0,16	0,33	0,05	0,07	-3,3849	31	2,0395	↑
	Frauen	6,69	11	10	0,17	0,29	0,05	0,09	-0,0815	19	2,0930	---
Indikationen	Traumatische Milzrupturen	6,54	12	9	0,16	0,34	0,05	0,11	-2,7564	19	2,0930	↑
	Internist. Indikationen	6,62	23	22	0,18	0,32	0,04	0,07	-2,6004	43	2,0167	↑

Tab. 20: Statistischer Vergleich aller gemessenen C-3-Proaktivator - K O M P L E M E N T - Werte von Gesunden (x_1) und Milzlosen (x_2), Vergleich je nach Geschlecht sowie nach der Indikation für die Splenektomie
(t-Test für unverbundene Stichproben)

Vergleich C3-Proaktivator- KOMPLEMENTFAKTOR	Durchmesser in mm		n_1	n_2	s_1	s_2	$s\bar{x}_1$	$s\bar{x}_2$	t-Wert	Frei- heits- grade γ	Tabellen- t-Wert für $2p=0,05$	Signifikanz
	Gesunde $\bar{x}_1$	Milzlose $\bar{x}_2$										
Gesamt	8,02	8,35	23	31	0,71	1,34	0,16	0,24	-1,0600	52	2,0067	---
Geschlecht	Männer	7,84	12	21	0,92	1,57	0,27	0,34	-1,2098	31	2,0395	---
	Frauen	8,23	11	10	0,57	0,68	0,17	0,22	+0,1743	19	2,0930	---
Indikationen	Traumatische Milzrupturen	7,84	12	9	0,92	2,29	0,27	0,76	-0,7231	19	2,0930	---
	Internist. Indikationen	8,02	23	22	0,78	0,76	0,16	0,16	-1,4385	43	2,0167	---

Tab. 21: Statistischer Vergleich aller gemessenen C3c - K O M P L E M E N T - Werte von Gesunden (x_1) und Milzlosen (x_2), Vergleich je nach Geschlecht sowie nach der Indikation für die Splenektomie
(t-Test für unverbundene Stichproben)

Vergleich	Konzentration in mg/100ml		n_1	n_2	s_1	s_2	$s\bar{x}_1$	$s\bar{x}_2$	t-Wert	Freiheits- grade γ	Tabellen- t-Wert für $2p=0,05$	Signifikanz
	Gesunde $\bar{x}_1$	Milzlose $\bar{x}_2$										
C3c-KOMPLEMENTFAKTOR	Gesamt		25	31	20,52	17,70	4,11	3,18	+0,5853	54	2,0049	---
Geschlecht	Männer	95,11	14	21	24,20	18,19	6,47	3,97	-0,2874	33	2,0345	---
	Frauen	102,02	11	10	14,85	16,71	4,48	5,28	+1,6094	19	2,0930	---
Indikationen												
	Traumatische Milzrupturen	95,11	14	9	24,20	16,05	6,47	5,35	+0,0347	21	2,0796	---
	Internist. Indikationen	98,15	25	22	20,52	18,68	4,11	3,98	+0,4933	45	2,0141	---

Tab. 22: Statistischer Vergleich aller gemessenen C4 - K O M P L E M E N T - Werte von Gesunden (x_1) und Milzlosen (x_2), Vergleich je nach Geschlecht sowie nach der Indikation für die Splenektomie (t-Test für unverbundene Stichproben)

Vergleich	Konzentration in mg/100ml			n_1	n_2	s_1	s_2	$\bar{s}x_1$	$\bar{s}x_2$	t-Wert	Freiheits- grade γ	Tabellen- t-Wert für $2p=0,05$	Signifikanz
	Gesunde $\bar{x}_1$	Milzlose $\bar{x}_2$											
C4-KOMPLEMENTFAKTOR													
Gesamt	41,05	37,67		25	31	12,54	13,10	2,51	2,35	+0,9767	54	2,0049	---
Geschlecht	Männer	42,47	39,71	14	21	15,15	14,05	4,05	3,07	+0,5522	33	2,0345	---
	Frauen	39,24	33,40	11	10	8,50	10,14	2,56	3,21	+1,4341	19	2,0930	---
Indikationen	Traumatische Milzrupturen	42,47	41,97	14	9	15,15	14,82	4,05	4,94	+0,0786	21	2,0796	---
	Internist. Indikationen	41,05	35,92	25	22	12,54	12,26	2,51	2,61	+1,4144	45	2,0141	---

Tab. 23: Statistischer Vergleich aller gemessenen C9 - K O M P L E M E N T - Werte von Gesunden (x_1) und Milzlosen (x_2), Vergleich je nach Geschlecht sowie nach der Indikation für die Splenektomie
(t-Test für unverbundene Stichproben)

Vergleich	Durchmesser in mm		n ₁	n ₂	s ₁	s ₂	s $\bar{x}_1$	s $\bar{x}_2$	t-Wert	Frei- heits- grade γ	Tabellen- t-Wert für 2p=0,05	Signifikanz	
	Gesunde $\bar{x}_1$	Milzlose $\bar{x}_2$											
C9-KOMPLEMENTFAKTOR	7,54	7,32	23	31	0,66	1,02	0,14	0,18	+0,8803	52	2,0067	---	
Geschlecht	7,46	7,29	12	21	0,77	1,04	0,22	0,23	+0,4942	31	2,0395	---	
	7,62	7,39	11	10	0,55	1,02	0,17	0,32	+0,6572	19	2,0930	---	
Indikationen													
	Traumatische Milzrupturen	7,46	6,99	12	9	0,77	1,03	0,22	0,34	+1,2165	19	2,0930	---
	Internist. Indikationen	7,54	7,46	23	22	0,66	1,01	0,14	0,22	+0,3056	43	2,0167	---

4.2 Auswertung der anamnestischen Angaben

4.2.1 Kasuistik

14 von 31 Splenektomierten (=45,2%) gaben an, seit dem Milzverlust gehäuft grippale Infekte mit Husten, Schnupfen und heftigen Ohrenschmerzen zu erleiden.

(Pat.-Code: 2/m/5/15; 5/m/46/1; 6/m/19/3; 9/m/49/0,6;
11/m/14/18; 15/w/10/11; 16/w/64/9; 20/m/53/1;
22/m/66/4; 24/m/32/7; 28/w/26/17; 29/w/48/12;
30/m/44/15; 31/w/27/11)

Vier dieser Patienten waren im Kindes- oder Jugendalter operiert worden; die Hälfte war zum Operationszeitpunkt bereits über 40 Jahre alt. Nur bei drei Probanden lag die Milzentfernung weniger als zwei Jahre zurück, während 50% vor mehr als 10 Jahren splenektomiert worden waren. Alle Befragten versicherten, daß sich eine vermehrte Anfälligkeit schon im ersten postoperativen Jahr gezeigt und nicht erst mit der Zeit zugenommen habe. Offensichtlich besteht auch eine Beziehung zur Grunderkrankung, da nur einem knappen Drittel dieser Patienten wegen traumatischer Milzruptur das Organ entnommen werden mußte, wobei es sich in der Mehrzahl um Polytraumatisierte handelte. Gut zwei Drittel dieser Gruppe waren wegen anderen Indikationen (5 mal bei Baucheingriffen, 3 mal wegen portaler Hypertension, 2 mal wegen hämatologischen Erkrankungen) splenektomiert worden.

Über ein gehäuftes Auftreten von eitrigen Anginen klagten zwei Patienten mit Pfortaderhochdruck (11/m/14/18; 18/w/50/17).

Ein Patient mit Aorteninsuffizienz litt seit der Splenektomie unter rezidivierenden schweren NNH-Infekten (21/m/32/9).

6 von 31 Splenektomierten (=19,4%) erkrankten an Pneumonien, davon 3 frühpostoperativ: In einem Fall mit portaler Hypertension (11/m/14/18) konnten Staphylokokken und bei einem Polytraumatisierten (1/m/25/0,8) Sproßpilze der Candida-Gruppe isoliert werden. Bei einem anderen wegen portaler Hypertension operierten Mann (13/m/32/2) waren keine Mikroorganismen als Ursache feststellbar. Der Patient mit der riesigen Malaria milz (30/m/44/15) erkrankte eineinhalb Jahrzehnte später zweimal innerhalb eines Jahres an Pneumonie und gab auch eine vermehrte Anfälligkeit gegen grippale Infekte an. Ein anderer technisch splenektomierter Patient (23/m/36/5) hatte in 5 postoperativen Jahren sogar 3 mal eine Pneumonie durchgemacht. Die höchste Inzidenzrate zeigte allerdings ein junger Mann (2/m/5/15), der sich neben der Milzruptur und diversen Frakturen auch eine Lungenverletzung zugezogen hatte. Er hatte offensichtlich Bronchiektasen entwickelt und litt jetzt ein- bis zweimal jährlich an einer Lungenentzündung.

In 3 Fällen (=9,6%) trat nach Bluttransfusionen postoperativ eine Hepatitis auf. Dabei handelte es sich bei einem jungen Polytraumatisierten (1/m/25/0,8), der auch eine Lungenembolie erlitt und an einer Candidapneumonie erkrankte, um den Typ Non-A Non-B. Zweimal war das Australia-Antigen das auslösende Agens (30/m/44/15; 21/m/32/9). Im letzten Fall ging die Hepatitis in die

chronisch aggressive Form über, so daß der Proband, der zusätzlich an einer Aorteninsuffizienz leidet, bereits Frührentner ist.

Auf Fragen nach weiteren Infekten außerhalb des Respirationstraktes kamen recht unterschiedliche Antworten. Eine junge Patientin mit Milzvenenstenose (15/w/10/11) gab rezidivierende Unterleibsentzündungen wie Urethritis, Kolpitis und Bartholinitis an.

Über chronische Konjunktivitis und Iritis seit der Splenektomie klagten eine Anämie-Patientin (29/w/48/12) und ein junger Mann mit Pfortaderhochdruck (12/m/16/12), der allerdings wegen Colitis ulcerosa immer wieder mit Immunsuppressiva therapiert werden mußte.

An ihm vorher völlig unbekannten Hordeoli litt ein Proband mit zweizeitiger Milzruptur (7/m/52/8).

In der Anamnese eines anderen Patienten mit portaler Hypertension (11/m/14/18) fand sich außer gehäuften grippalen Infekten und einer Pneumonie eine chronische Pyelonephritis.

Drei weitere Probanden berichteten über besonders schwer verlaufende Kinderkrankheiten im postoperativen Intervall: Es traten Windpocken (12/m/16/12; 26/w/12/14), Röteln (12/m/16/12) und Scharlach (31/w/27/11) auf. Zwei jüngere Patientinnen litten 6 Jahre (15/w/10/11) und 10 Jahre (31/w/27/11) postoperativ an rheumatischem Fieber.

Die schwerste Infektion war schließlich eine Virusmyokarditis mit anschließender Landry'scher Paralyse. Diese wurde von einer Patientin mit einer durch Echinokokkus hervorgerufenen Pfortaderthrombose im 2. postoperativen Jahr überlebt (17/w/38/11).

13 Patienten gaben Wundheilungsstörungen an:

7 mal bildeten sich Fisteln bei Probanden mit portaler Hypertension (13/m/32/2; 16/w/64/9; 17/w/38/11) sowie nach Baucheingriffen (22/m/66/4; 24/m/32/7; 25/m/51/5; 30/m/44/15). In den meisten Fällen verschlossen sich diese spontan nach einigen Wochen bis Monaten, während sie bei zwei Patienten (13/m/32/2; 22/m/66/4) unter Fieberschüben immer wieder aufbrachen.

Nach Operation einer Milzzyste (31/w/27/11) und einer Milzruptur (8/m/41/17) traten Narbenbrüche auf.

Über Narbeneiterung und Abszeßbildung wurde von drei Patienten berichtet (8/m/41/17; 11/m/14/18; 26/w/12/14). Ein Proband mit ZES (23/m/36/5) erklärte, daß seit der Operation auch geringfügige Wunden lange offen blieben und stark eiterten.

Schließlich traten nach dem Eingriff eine hartnäckige Furunkulose (24/m/32/7) sowie rezidivierende Panaritien (12/m/16/12) auf.

Spontan berichteten 10 Probanden (=32,4%) über eine vermehrte Neigung zur Hämatombildung seit der Operation (8/m/41/17; 10/m/57/15; 12/m/16/12; 13/m/32/2; 17/w/38/11; 21/m/32/9; 22/m/66/4; 23/m/36/5; 26/w/12/14; 28/w/26/17).

Auffallend in Bezug auf die geringe Probandenzahl war die hohe Inzidenz psychosomatischer Darmerkrankungen von 9,6%. Bei einem wegen portaler Hypertension splenektomierten jungen Mann (12/m/16/12) hatte sich eine vorbestehende Colitis ulcerosa postoperativ durch Häufung der Schübe verschlimmert. Zwei weitere Patienten, die in

einem Fall wegen Trauma (3/m/47/3), im anderen wegen Pfortaderhochdruck (14/m/41/5) operiert worden waren, erkrankten innerhalb der ersten drei postoperativen Jahre an einem Morbus Crohn.

Ferner war die Verträglichkeit von seit dem Eingriff durchgeführten Impfungen von Interesse, die von allen Probanden als gut bezeichnet wurde (2/m/5/15; 8/m/41/17; 16/w/64/9; 18/w/50/17; 21/m/32/9; 26/w/12/14; 27/w/14/15; 28/w/26/17; 29/w/48/12; 30/m/44/15). Tetanusimpfungen im 6. bis 10. postoperativen Jahr, Polioschluckimpfungen im 5. bis 13. Jahr nach Milzentnahme, wiederholte Grippeimpfungen und Pockenrevakzination verliefen komplikationslos.

Gezielte OPSI-Prophylaxe betrieb kein Patient; Antibiotikastöße in unregelmäßigen Abständen erhielten nur die beiden Patienten mit chronisch rezidivierender Fistel (13/m/32/2; 22/m/66/4). Davon verstarb jedoch einer an einer Septikämie unbekannter Genese ein halbes Jahr nach der Nachuntersuchung in einem auswärtigen Krankenhaus.

Die Angaben zur Leistungsfähigkeit waren teilweise von Renten- und Kurbegehren eingefärbt: 48,4% der Probanden (11 Männer und 4 Frauen) klagten über deren Verminderung. Vegetative Beschwerden wie Schwindel, Kreislaufregulationsstörungen und vermehrtes Schwitzen bildeten die Hauptsymptomatik. 80% dieser Patienten waren zum Operationszeitpunkt schon über 30 Jahre alt. Auffallend war ferner, daß alle Probanden mit schweren Eingriffen an anderen Bauchorganen (20/m/53/1; 21/m/32/9; 22/m/66/4; 24/m/32/7; 25/m/51/5), knapp die Hälfte der wegen Pfort-

aderhochdruck Operierten (14/m/41/5; 15/w/10/11; 16/w/64/9; 17/w/38/11), aber nur ein Drittel der Traumapatienten (1/m/25/0,8; 7/m/52/8; 9/m/49/0,6), welche alle auch noch weitere Unfallverletzungen erlitten hatten, eine Leistungsminderung angaben.

13 der Befragten, unter ihnen die meisten Traumapatienten, fühlten sich gesund und weiterhin kräftig.

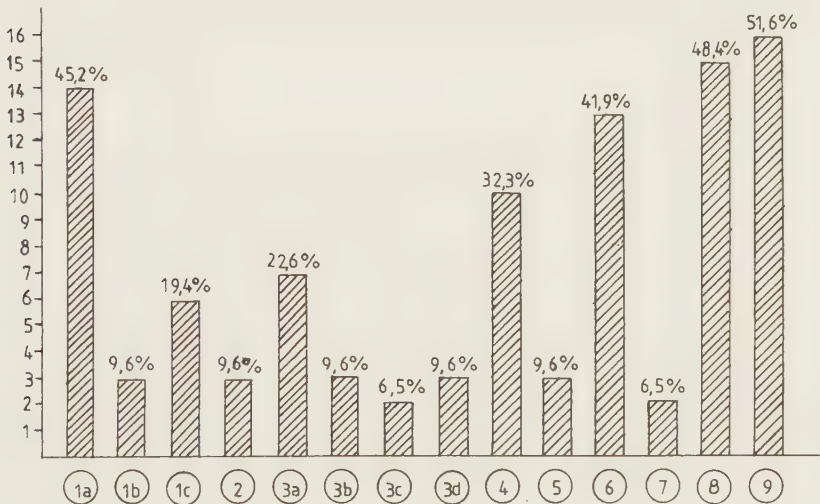
3 Problempatienten mit Colitis ulcerosa (12/m/16/12), chronisch rezidivierender Fistel (13/m/32/2) und unklarer Anämie (29/w/48/2) erfreuten sich sogar eines deutlich gebesserten körperlichen Zustandes.

Schließlich galt es auch festzustellen, wie oft und wann Milzlose einen ärztlich verordneten Erholungsaufenthalt benötigt hatten. 16 Splenektomierte (=51,6%) aller Indikationsgruppen, schlossen der Operation unmittelbar nach der Entlassung aus der Klinik eine Kur an. Bei wiederholten Kuraufenthalten spielten nicht das Alter sondern die Grundkrankheiten eine Rolle, wobei die Männer mit den psychosomatischen Darmerkrankungen an der Spitze lagen. Zwei Polytraumatisierte waren sogar ein halbes (9/m/49/0,6) bzw. ein ganzes Jahr (6/m/19/3) arbeitsunfähig, sind aber jetzt wieder voll einsatzfähig. Weitere zwei Männer wurden Frührentner, bedingt durch eine chronisch aggressive Hepatitis und Aorteninsuffizienz in einem Fall (21/m/32/9), durch die fortschreitende Leberzirrhose und die immer wieder aufbrechende Fistel im anderen Fall (13/m/32/2; +1981).

4.2.2 Übersicht über die anamnestischen Angaben

In Abb. 14 sind die Angaben aus dem Kapitel Kasuistik (4.2.1) zusammengefaßt und graphisch dargestellt. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtheit der 31 Milzlosen (=100%).

Anzahl
der Fälle



Anamnestische Angaben:

1 Infekte des Respirationstraktes:

1a Grippale Infekte

1b Eitrige Anginen/NNH-Affektionen

1c Pneumonien

2 Hepatitis

3 Wundheilungsstörungen:

- ③a Postoperative Fistelbildung
- ③b Narbeneiterung/Abszeßbildung
- ③c Narbenbrüche
- ③d Verzögerte Wundheilung/Panaritien/Furunkulose
- ④ Verstärkte Hämatombildung
- ⑤ Psychosomatische Darmerkrankungen
- ⑥ Gut vertragene Impfungen (Tetanus/Polio/Grippe/Pocken)
- ⑦ Antibiotikastöße in unregelmäßigen Abständen
- ⑧ Verminderte körperliche Leistungsfähigkeit
- ⑨ Postoperative Kuraufenthalte

5. DISKUSSION

5.1 Zusammenspiel der humoralen und zellulären Abwehr

Die Infektabwehr erfolgt durch ein komplexes Zusammenspiel spezifischer und unspezifischer Faktoren. Ihre zellulären Vertreter sind die B- und T-Lymphozyten der lymphatischen Organe sowie die Phagozyten des Blutes (polymorphkernige Leukozyten, Monozyten) und des Gewebes (Makrophagen). Die Immunglobuline und das Komplementsystem repräsentieren dagegen die wichtigsten humoralen Komponenten.

Das Schicksal einer Infektion entscheidet sich in der Frühphase der Infektabwehr, die unspezifisch abläuft. Beim Eindringen von Erregern in einen nicht immunen Organismus können diese durch sogenannte T-Killerzellen oder durch Makrophagen sofort abgetötet werden. Falls die Mikroorganismen jedoch über geeignete Zellwandstrukturen verfügen, wie z. B. gramnegative Keime oder Pneumokokken, kann auch mittels Aktivierung des alternativen Weges eine komplementvermittelte Zytolyse zustandekommen, was als Serumbakterizidie bezeichnet wird (213).

Verfügt ein Wirtsorganismus bereits über Antikörper, stehen ihm spezifische Eliminationsmöglichkeiten zur Verfügung. Antikörperbeladene Zellen können einerseits durch zytotoxische T-Lymphozyten mit passenden Rezeptoren beseitigt werden. Zum andern bewirkt die Anlagerung von C1q an zellgebundenes IgG oder IgM die Aktivierung des klassischen Komplementweges. Eine wichtige Funktion der Antikörper und des C3 bei entsprechender Verteilung auf

der Zelloberfläche (45) besteht schließlich in der Opsonisierung, d. h. diese humoralen Faktoren erleichtern die Phagozytose eines fremden Agens oder machen sie überhaupt erst möglich (168, 213, 286).

Durch den Verlust der Milz gehen eine große Menge Makrophagen, Antikörper- und Tuftsin-produzierende Zellen sowie Filtersinusoide verloren. Splenektomierte sind deshalb v.a. in der Frühabwehr verstärkt auf die unspezifischen humoralen Mechanismen wie das Komplement angewiesen. Weil bei ihnen gehäuft Infekte mit Bevorzugung des Respiratorischen Systems auftreten, liegt es nahe, daß hier ein oder mehrere Abwehrfaktoren quantitativ und/oder qualitativ gestört sind, die anderweitig nicht voll kompensiert werden können.

5.2. Immunglobulinergebnisse

Zu den am besten untersuchten Parametern der Milzlosen gehören die drei Immunglobulinklassen A, G und M, deren Bestimmung meist mittels einfacher radialer Immundiffusion nach Mancini (205) erfolgte. Auch wir wählten diese Methode, da sie relativ unempfindlich ist, was z. B. die Reaktionstemperatur betrifft (33) im Gegensatz zur einfachen, linearen Immundiffusion nach Oudin (247) oder im Vergleich zur Elektrodifffusion nach Laurell (186). Auch die neuerdings eingeführte Laser-Nephelometrie, bei der die Menge der in Lösung befindlichen Komplexe über Streulichtintensität ermittelt wird, bietet gegenüber der einfachen radialen Immundiffusion nur den Vorteil, daß rascher (schon nach wenigen Stunden) abgelesen werden kann und auch sehr geringe Immunglobulinkonzentrationen nachweisbar sind. Vergleichsbestimmungen mit beiden Methoden zeigten jedoch eine recht gute Korrelation (41, 42, 297).

Die häufige Wiederholung der Immunglobulinbestimmungen liegt an den unterschiedlichen Ergebnissen der einzelnen Gruppen.

Das IgM zirkuliert bevorzugt als Makroglobulin in pentamerer Form und macht normalerweise etwa 7% der gesamten Immunglobuline im Serum aus (139).

Es wurde von vielen Autoren sowohl bei milzlosen Kindern als auch Erwachsenen signifikant erniedrigt gefunden (16, 49, 66, 69, 99, 129, 149, 151, 189, 192, 214, 219, 235, 236, 282, 348, 349, 355, 362). Da die Milz Hauptbildungsort dieser stärksten Opsonine ist (105, 259, 271), geringe Antigenmengen eine alleinige IgM-Synthese her-

vorrufen (320) und bei der primären Immunantwort anfangs nur Makroglobuline gebildet werden (99, 139, 168, 286), wurde der IgM-Abfall zusammen mit dem Verlust des Makrophagensystems der Milz von den meisten Untersuchern als Ursache für die vermehrte Infektanfälligkeit angeschuldigt.

Im eigenen Krankengut, bei dem in nahezu 50% der Fälle die Operation länger als 10 Jahre zurücklag, konnte jedoch keine IgM-Verminderung festgestellt werden. Dies stimmt mit neueren Langzeitstudien, bevorzugt an Erwachsenen, überein (56, 101, 108, 143, 173, 174, 190, 248, 267, 326). Auch die Ergebnisse von Gramlich u. MA (130) und Constantoulakis u. MA (79) passen in diesen Rahmen: Sie konnten nur bis 6 Monate postoperativ einen Abfall der Makroglobuline nachweisen. Ob dem Zeitfaktor hierbei eine wichtige Rolle zukommt, läßt sich nicht sicher sagen. Daß jedoch eine rein quantitative IgM-Veränderung nicht die Hauptursache für die gesteigerte Anfälligkeit sein kann, zeigen die eigenen Patienten, die ebenfalls über gehäufte Infekte klagten.

Das IgG repräsentiert etwa 75% aller Immunglobuline, wovon sich nur knapp die Hälfte im Intravasalraum befindet (139). Es ist als einziger Antikörper plazentagängig; seine vier Subklassen können unterschiedlich stark Komplement fixieren.

Auch für dieses Immunglobulin fanden sich unterschiedliche Ergebnisse: Während eine Reihe von Autoren keine Veränderungen feststellte (16, 66, 99, 130, 189, 190, 214, 219, 248, 299, 348, 349, 355, 362), konnten wir die von anderen Untersuchergруппen gesehene Erhöhung (49, 69, 79, 108, 129, 149, 151, 173, 174, 190, 235, 236) bestä-

tigen. Nitsche u. MA (235) beobachteten in einer Verlaufsstudie einen Anstieg dieser Immunglobulinklasse bereits am dritten postoperativen Tag, d. h. eine Woche bevor sie in der üblichen humoralen Reaktion bei unkomplizierten chirurgischen Eingriffen auftrat (329). Vielleicht liegt die Ursache für die fortbestehende Vermehrung bei Splenektomierten gerade in deren Infekthäufung, da ja bei Zweitkontakt mit einem Erreger rasch und bevorzugt IgG gebildet wird (168, 286).

Die Immunglobulinklasse A schließlich, deren Moleküle in monomerer Form etwa 15% der Serumantikörper betragen, wird nach Einbau eines Transportstückes als Dimer in großen Mengen in den Speichel, die Tränenflüssigkeit, das Kolostrum und die Sekrete sowohl des Respirations- wie des Gastrointestinaltraktes abgegeben. Dort ist sie durch Hemmung der Antigenresorption am Aufrechterhalten einer Schutzbarriere der inneren Oberflächen beteiligt (139, 168, 287, 311).

Auch über das Verhalten dieses Immunglobulins nach Splenektomie herrscht Uneinigkeit. Viele Untersucher konnten keine Veränderung feststellen (99, 129, 130, 151, 189, 191, 214, 219, 348, 349, 355, 362). Die eigenen Patienten zeigten aber eine hochsignifikante Erhöhung des IgA, wie sie vorher schon von anderen Autoren gesehen worden war (16, 49, 66, 69, 79, 149, 173, 174, 190). Chaimoff u. MA (66) glauben an einen Wegfall des inhibitorischen Effekts der Milz auf die Synthese dieses Immunglobulins bei Splenektomierten. Es könnte aber auch sein, daß der Wachstumsvorteil, den eingedrungene Mikroorganismen durch das Fehlen des Milzfilters und des großen Makrophagensystems bei diesen Patienten haben,

größere Antigenmengen zirkulieren läßt, die nach Svehag und Mandel (320) bevorzugt zur Produktion von IgA und IgG führen. Denkbar wäre ebenso, daß durch die Milzentfernung das für die Determination der IgA-produzierenden Vorläuferzellen wichtige Organ verloren geht (168). Als Folge hiervon könnte die Synthese von hochspezifischen Antikörpern dieser Klasse erschwert sein, was der Organismus durch die vermehrte Bildung von IgA-Molekülen geringerer Spezifität auszugleichen versucht. Die Diskrepanz zwischen hohen IgA-Spiegeln einerseits und gehäuften respiratorischen Infekten andererseits ließe sich vielleicht so erklären.

Schumacher beschrieb nur bei milzlosen Kindern mit portaler Hypertension eine Vermehrung dieser Immunglobulin-klasse (282). Auch bei uns zeigte diese Indikationsgruppe z. T. exzessiv hohe IgA-Werte, was durch einen großen Anteil von Alkoholikern verständlich ist, bei denen solche Veränderungen bereits bei beginnender Zirrhose bekannt sind (125, 161, 279, 322, 327). Ähnlich verhielt es sich mit den beiden Crohn-Patienten. Dies kann ebenfalls durch die Grunderkrankung bedingt sein (322). Wie schon Holschneider u. MA (149) für Kinder feststellten, liegen auch bei uns die Werte der Traumapatienten näher am Normbereich.

In den Abbildungen 15 - 17 (S. 104 - 106) wurden die eigenen Immunglobulinerggebnisse zusammen mit denen anderer Autoren, soweit genaue Zahlenangaben vorlagen, graphisch dargestellt.

Legende für den Immunglobulin-Literaturvergleich
(Abb. 15 bis 17, S. 104 - 106)

- ① Lennert et al (1969)
- ② Lennert et al (1970)
- ③ Gramlich et al (1970)
- ④ Zierott et al (1973)
- ⑤ Blaszczyk et al (1976)
- ⑥ Chaimoff et al (1978)
- ⑦ Downey et al (1980)
- ⑧ Graeffner et al (1982)
- ⑨ eigene Ergebnisse
- ⑩ Schumacher et al (1970)
- ⑪ Lennert et al (1973)
- ⑫ Noack et al (1978) (nur Mittelwertangabe)
- ⑬ Winkelmeier et al (1981)
- ⑭ Holschneider et al (1982)



• Schwankungsbreite der Gesunden mit Mittelwert ($\bar{x}/-s$)



-- Schwankungsbreite der Milzlosen mit Mittelwert ($\bar{x}/-s$)

① - ⑨ Erwachsene

⑩ - ⑭ Kinder

Abb. 15 : Literaturvergleich Ig A

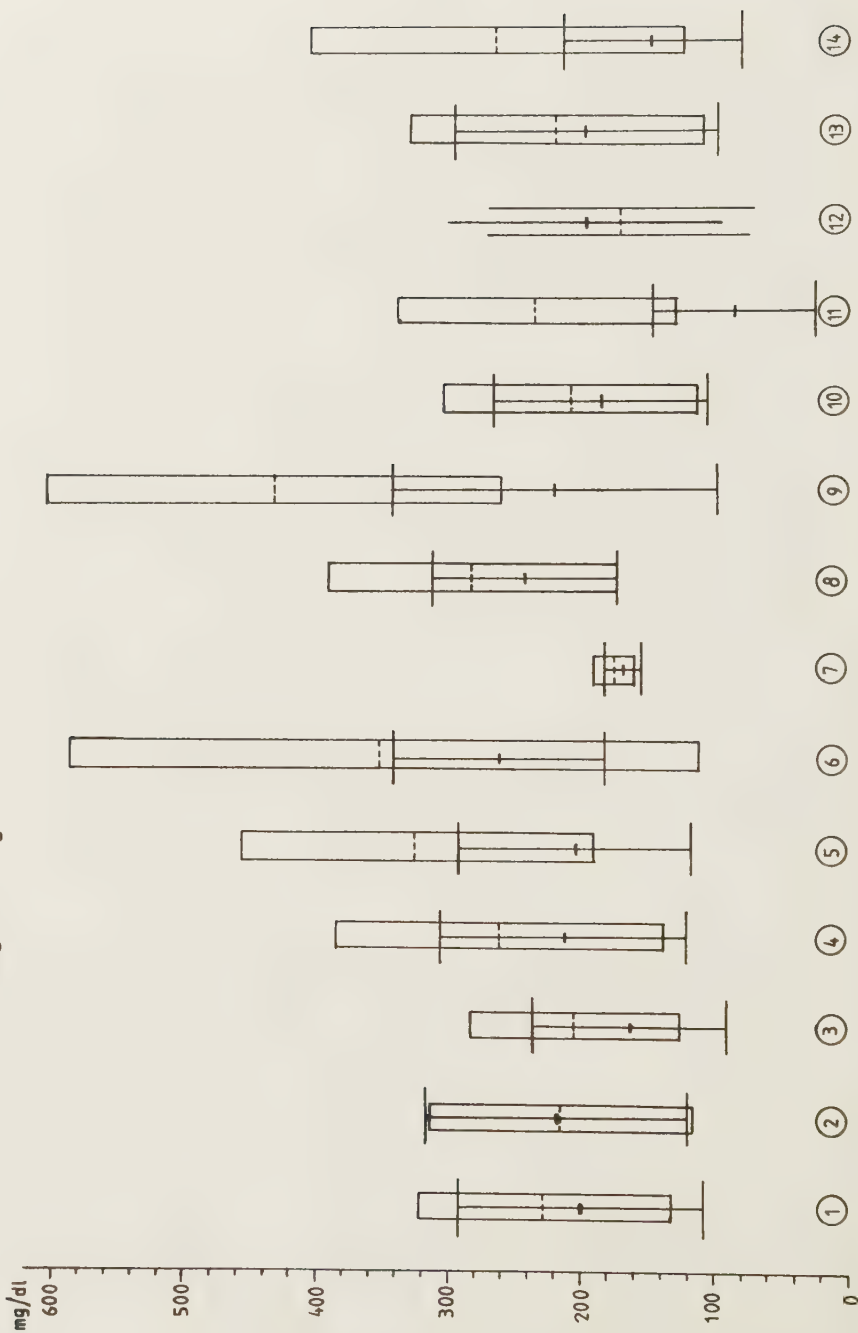


Abb. 16 : Literaturvergleich Ig G

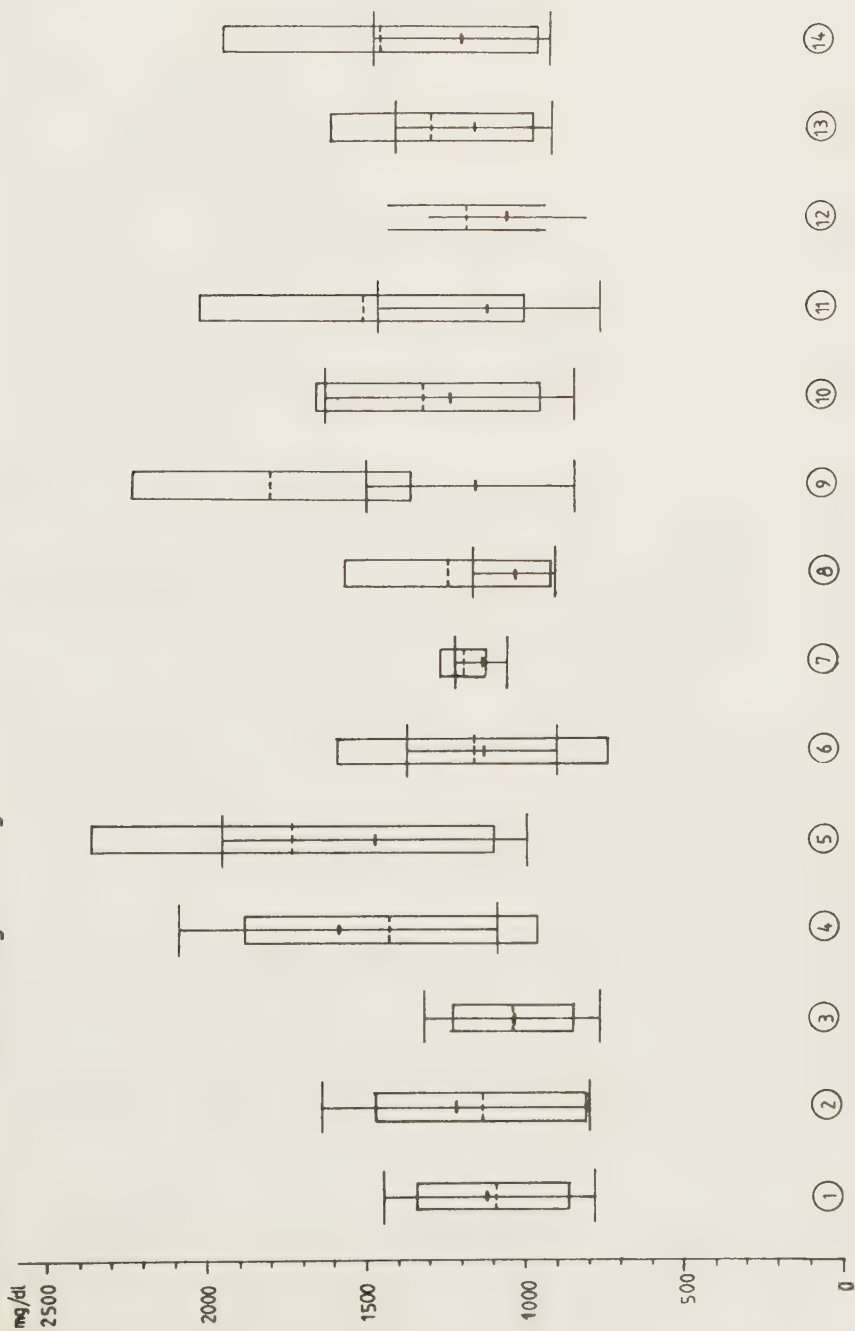
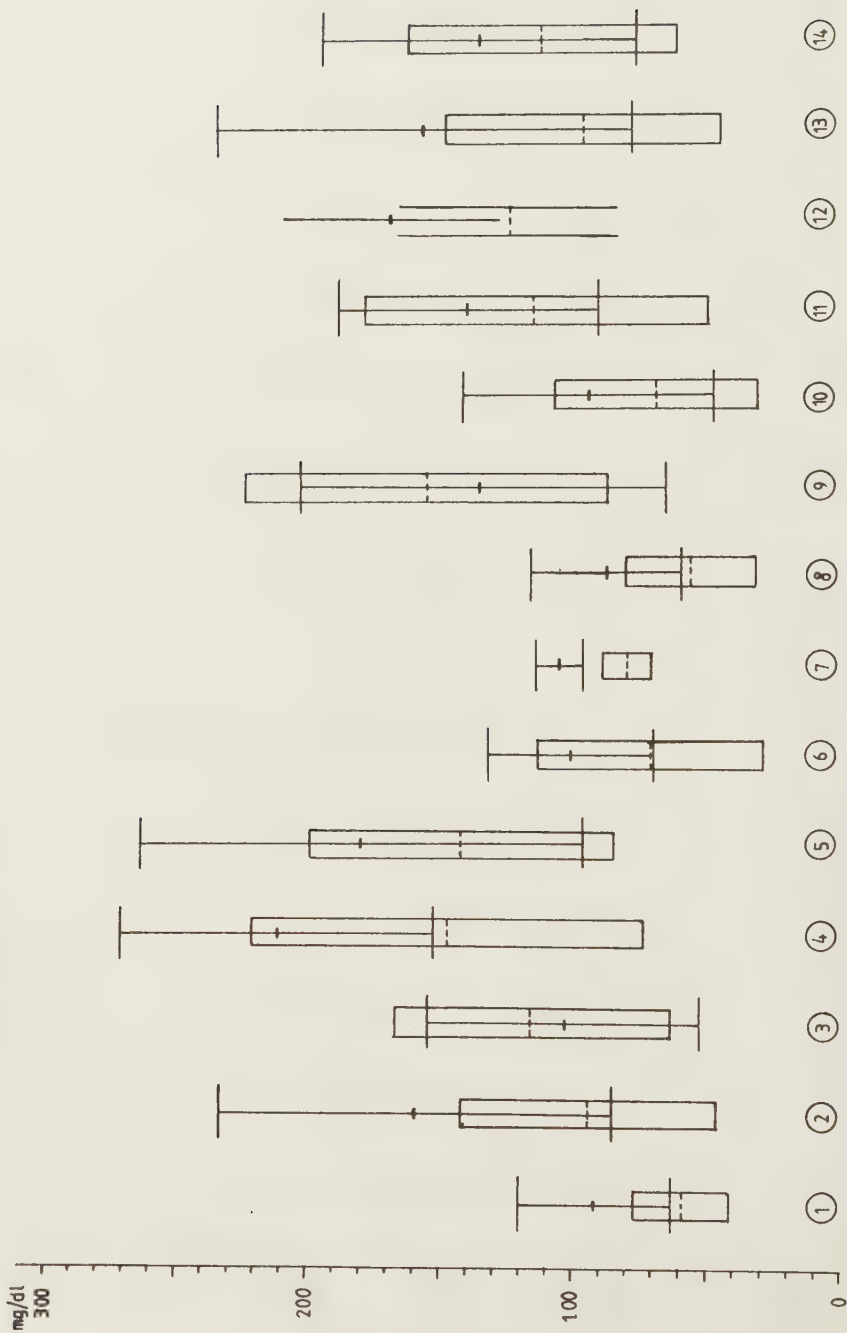


Abb. 17 : Literaturvergleich Ig M



5.3. Candida- und Coli-Titer

Bei der Untersuchung der Antikörper gegen den weit verbreiteten Sproßpilz *Candida albicans* verwendeten wir einen Hämagglutinationstest (HAT), der v. a. Antikörper vom Typ des IgM erfaßt, im Gegensatz zum Candida-Immunfluoreszenztest, der besonders das IgG mißt (252). Der HAT dient somit vorwiegend der Früherfassung einer Mykose mit Sproßpilzen. Da ja keine Akuterkrankungen, die Titerkontrollen erforderten (224), vorlagen, erschien eine einmalige HAT-Bestimmung als Orientierung durchaus sinnvoll.

Wie Horan und Colebatch (151) fanden auch wir keinen Unterschied im Candidaopsoninspiegel zwischen Splenektomierten und normalen Kontrollen. Andere Arbeitsgruppen beobachteten bei intrakutaner Injektion dieses Antigens die übliche Lokalreaktion, aber keinerlei systemische Wirkung (99, 130). Bis zu einem Jahr nach Splenektomie scheinen jedoch humorale und zelluläre Abwehr dieses Antigens vermindert zu sein: Bei In-Vitro-Lymphozyten-Transformationsstudien, induziert durch *Candida albicans*, war der Einbau von radioaktivem Thymidin bei Milzlosen in der ersten postoperativen Woche auf 30% der präoperativen Kontrollwerte reduziert. Nur langsam trat eine Normalisierung ein, die nach einem Jahr vollständig war (16).

Für den Coli-HAT gilt prinzipiell Ähnliches. Die Antikörpertiter gegen einige verbreitete Stämme zeigten im eigenen Krankengut keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den gesunden Probanden. Passl u. MA stellten jedoch bei splenektomierten Kindern eine Verminderung der Agglutinine und Opsonine gegen bestimmte Typen fest (248,

249). Mit der Lymphozytentransformation, hervorgerufen durch diese Darmkeime, verhielt es sich ähnlich wie bei *Candida albicans* (16).

5.4 Komplementwirkung und -ergebnisse

Ein bisher bei Splenektomierten noch wenig untersuchter Parameter ist das seit Ende des letzten Jahrhunderts als "hitzelabiler Faktor" bekannte Komplementsystem (59, 256).

Da Milzlose auf die unspezifische Abwehr verstärkt angewiesen sind, sind die Funktionen des Komplements besonders wichtig. Es kann sowohl über den klassischen als auch den alternativen Weg zur Lyse von Bakterien-L-Formen (48), Viren (43, 91, 347), virusinfizierten Zellen (165), Mykoplasmen (54), Protozoen (60, 237, 245) und Tumorzellen (52) führen. Diese Eigenschaft des Komplements wird als Serumbakterizide bezeichnet.

Durch C3b und in geringem Maß auch C4b (226) erfolgt eine Immunadhärenz von Bakterien an Blut- und Gewebsphagozyten mit anschließender Opsonisierung (3, 48, 74, 126, 136, 164, 213, 351). Dabei wird sogar die Elimination von komplementresistenten Bakterien durch Zunahme von Anlagerung, Tötung und Abbau auf das 400fache gesteigert (213).

Eine weitere Funktion ist das In-Lösung-Halten großer Immunkomplexe (74, 351).

Schließlich sind einige Komplementspaltprodukte wesentlich an der Entzündungsantwort beteiligt: Die Anaphylatoxine C3a und C5a, vielleicht auch C4a (126, 213) bewirken über eine Histaminliberation aus Mastzellen und basophilen Granulozyten eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität und eine Kontraktion der glatten Muskulatur. Als chemotaktische Faktoren locken sie Phagozyten in den Herd. Das C3b veranlaßt Lymphozyten zur Bildung von Lymphokinen, welche wiederum Monozyten stimulieren können

(277). Auch an der Sekretion lysosomaler Enzyme aus Mikro- (48, 304) und Makrophagen (126, 136) sowie der Freisetzung von Serotonin aus Thrombozyten (34) sind die genannten Spaltprodukte beteiligt. C3a und C3b induzieren außerdem eine Granulozytose (126, 164, 351). Zuletzt verstärkt C3b die lytische Wirkung von Killer-T-Lymphozyten (252) und vermittelt eine Zellvernetzung zwischen den B-Lymphozyten (136).

Zur Bestimmung der hämolytischen Aktivität des Gesamtkomplements verwendeten wir die funktionelle CH-100-Lyse-Methode. Sie ist mit den heute verfügbaren Hämolysseplatten sowohl technisch leicht durchzuführen als auch gut reproduzierbar und erfaßt selbst geringe Aktivitätsschwankungen. Zwischen dieser Platten-Lyse-Methode und der von anderen Autoren verwendeten CH-50-Röhrchen-Lyse-Methode besteht eine gute Korrelation (256a).

Unsere Milzlosen zeigten eine signifikante Verminderung der komplementvermittelten Hämolysse. Im Gegensatz dazu fanden De Ciutiis u. MA (95) bei Splenektomierten mit malignen hämatologischen Erkrankungen eine dauerhafte Erhöhung des Gesamtkomplements. Andere Ergebnisse legten Winkelmeyer u. MA (355) sowie Graeffner u. MA (129) vor: sie beobachteten keine Aktivitätsänderung. Da Grundkrankheiten mit bekannter Komplementerniedrigung wie chronische Hepatitis (211, 255), hereditäres angio-neurotisches Ödem (48, 97, 126, 183, 346) oder Immunkomplexerkrankungen, z. B. Lupus erythematoses (154, 284), Kryoglobulinämie (110, 269), akute Glomerulonephritis (179, 184, 283, 352) und pCP (48, 243) nicht vorlagen, muß diese Aktivitätsminderung als Folge des

Milzverlustes gesehen werden. Als Ursache hierfür kommen entweder geringere Synthese einer oder mehrerer Komponenten, Defektfunktion eines Faktors, überschießende Inhibitorwirkung oder Komplementverbrauch durch chronische Infekte mit nachfolgender Erschöpfung des Systems in Frage.

Da sich eine quantitative Bestimmung einzelner Komplementfaktoren mit der einfachen radialen Immundiffusion nach Mancini (205) relativ rasch und technisch leicht durchführen läßt, wählten wir diese vielfach erprobte Methode als Screening-Test. Sie hat zwar eine geringere Genauigkeit bei niedrigem Proteingehalt; ihre Anwendung erschien aber für eine orientierende Untersuchung durchaus sinnvoll. Außerdem ist zu beachten, daß bei dieser immunochemischen Bestimmung nicht zwischen natürlichen (reagiblen) inaktiven und inkorrekt synthetisierten Komponenten unterschieden werden kann.

Die Faktoren Clq und C4 wurden als Vertreter des klassischen Aktivierungsweges untersucht.

Clq wird ab der 14. Fetalwoche von Makrophagen in der Milz und im Darmepithel, aber auch von Fibroblasten und Epitheloidzellen in Leber, Lunge und Knochenmark synthetisiert und erreicht angeblich schon bei Neugeborenen Erwachsenenwerte (26, 75, 76, 94, 126, 177, 286, 310). Wir sahen dieses Startsignal des klassischen Weges signifikant erhöht. Dies kann in der gleichzeitig bestehenden IgG-Vermehrung begründet sein, da gerade dieses Immunglobulin auf Clq einen stabilisierenden Effekt ausüben soll (120, 126, 178, 317).

Von Makrophagen in Leber und Milz wird ab der 8. Fetal-woche das C4 gebildet (3, 72, 199, 276, 286), das schon bei Kindern mit 6 Monaten Spiegel wie im Erwachsenenalter zeigt (115).

Borzini u. Nembri (51) fanden es bei einem Teil der von ihnen untersuchten (funktionell asplenen) Thalassämiepatienten erniedrigt. Dagegen teilten Giebink u. MA (121) sowie Holschneider u. MA (149) bei milzlosen Kindern erhöhte Werte mit. Wir konnten - ähnlich wie die Arbeitsgruppen von Merikanto (214), Winkelmeier (355) u. Graeffner (129) - keine Verminderung dieses Faktors nach Splenektomie feststellen.

C1-Inhibitor, dessen Defektfunktion v. a. im Zusammenhang mit dem hereditären angioneurotischen Ödem bekannt ist (48, 97, 126, 183, 346), wurde in der Literatur bei 40% der untersuchten Thalassämiepatienten als vermindert beschrieben (51).

Zwar wurde bei Milzlosen, soweit bekannt, bisher noch nicht das C2 untersucht. Aber auch ein Abfall dieser Komponente, deren Produktionsort die Makrophagen in Leber und Milz sind (72, 126, 276, 286, 361), könnte allein nicht die gesteigerte Infektanfälligkeit der Splenektomierten erklären. Die bisher entdeckten Probanden mit C2-Mangel waren entweder klinisch völlig gesund (12, 126, 175, 346) oder litten, wie dies auch bei Defekten der anderen klassischen Komponenten beobachtet wurde, an Immunkomplexerkrankungen (48, 126, 179, 269, 284, 351).

Im Zusammenhang mit Opsonisierung, Phagozytose und Chemotaxis sind die biologisch zentralen Komponenten C3

und C5 besonders wichtig. Gerade bei angeborenem oder erworbenem Mangel bzw. Dysfunktion dieser Komponenten wurden rezidivierende, z. T. schwere bakterielle Infekte wie Pneumonie u. Meningitis beobachtet. Bevorzugt traten dabei Keime auf, die auch Milzlose häufig befallen (7, 8, 9, 10, 11, 27, 112, 126, 136, 215, 216, 351).

Das C3 wird von Makrophagen in Leber, Milz, Lymphknoten, Knochenmark, Darm u. a. epithelialen Organen ab der 5. Fetalwoche gebildet (3, 126, 210, 276, 286). Da es seinen Aktivierungszustand unter vielerlei äußeren Einflüssen rasch ändert, wurde es als inaktives und stabiles Abbauprodukt C3c gemessen, das bei der Spaltung von C3b durch C3-Inaktivator entsteht (164, 253). Aber auch hier fanden wir keine Erklärung für die Gesamtkomplementverminderung. Das C3c war bei unseren Milzlosen unverändert, was vor uns schon andere Arbeitsgruppen für Kinder festgestellt hatten (214, 355, 356). Einige Teams berichteten sogar über eine dauerhafte C3-Erhöhung bei Kindern und Erwachsenen (121, 129, 149).

Auch für das C5, dessen Syntheseorte Leber und Milz ab der 9. Fetalwoche sind (73, 177, 286), sahen Winkelstein u. MA (356) bei Splenektomierten normale funktionell hämolytische Titer.

Die Komplementfaktoren C6, C7 u. C8, deren Bildungsstätten unbekannt sind, wurden bisher bei Milzlosen nicht untersucht, vermutlich weil noch keine entsprechenden Antiseren im Handel sind. Für einen Mangel an einer dieser Komponenten ist ebenfalls das Zusammentreffen mit schweren bakteriellen Infekten, v. a. durch Meningo- u.

Gonokokken beschrieben worden (48, 126, 187, 188, 196, 254). Dies läßt vermuten, daß bei Neisserieninfektionen die komplementvermittelte Bakteriolyse wichtiger ist als die C3b-abhängige Opsonisierung.

Das von der Leber produzierte C9 (4, 273), die Endkomponente des lytischen Komplexes, deren Fehlen (198) keinerlei klinische Symptome zeigt, fanden wir bei unseren Splenektomierten unverändert.

Schließlich kann eine Minderung des Gesamtkomplements auch in einer Veränderung der Faktoren des sogenannten Properdin-Weges begründet sein. So sahen eine Reihe von Autoren bei Milzlosen eine Beeinträchtigung sowohl der hämolytischen (85, 95, 121, 257) als auch der opsonisierenden Aktivität (163, 257) des alternativen Weges. Quantitative Untersuchungen seiner Einzelkomponenten ergaben z. B. für Properdin nach Splenektomie teils verminderte (65), teils normale Plasmaspiegel (325).

C3-Pro-Aktivator, auch Faktor B oder glycinreiches Beta-Globulin genannt, war bei uns wie bei Winkelstein u. MA (356) unverändert. Andere Arbeitsgruppen konnten eine Verminderung feststellen. (51, 95).

Borzini u. Nembri (51) beobachteten bei 50% ihrer funktionell oder operativ splenektomierten Thalassämiepatienten einen Abfall von Faktor D oder C3-Pro-Aktivator-Konvertase.

Zuletzt hat auch C3-Inaktivator-Mangel, der bisher bei Milzlosen noch nicht nachgewiesen wurde, einen Hyperkatabolismus von C3 und Faktor B zur Folge, was wiederum ursächlich für rezidivierende bakterielle Infekte ist (1, 7, 13, 48, 126, 323).

Gerade für die Abwehr von Pneumokokkeninfekten, an denen Milzlose bevorzugt erkranken, ist die Bedeutung des alternativen Weges in letzter Zeit bekannt geworden. So konnte in Krankheitsverlaufsstudien bei ernsten Pneumokokkeninfekten ein selektiver Abfall der alternativen Komponenten beobachtet werden (83, 265). Tierexperimentell wurde nachgewiesen, daß die Opsonisierung bestimmter Stämme dieses Erregers bei Nichtimmunen allein über das auf dem Properdinweg bereitgestellte C3b vermittelt wird (123, 135, 296, 357, 358). Da bei einigen Pneumokokkentypen aber zur Phagozytose unbedingt auch Antikörper erforderlich sind, bestimmt deren Vorhandensein dann die Virulenz des Stamms (114, 266).

In einer eindrucksvollen Tierstudie konnten von Van Wyck u. MA (333) einen ernsten Immundefekt bei experimenteller Dekomplementierung nach Splenektomie nachweisen. Dies und die eigenen Ergebnisse lassen vermuten, daß die von uns beobachtete Gesamtkomplementverminderung, die wahrscheinlich im alternativen Weg liegt, zusammen mit dem Verlust des Milzfilters für die vermehrte Infektanfälligkeit der Milzlosen verantwortlich ist. Da in dieser Arbeit nur orientierende quantitative Bestimmungen durchgeführt wurden, könnten erst Funktionsprüfungen wie Phagozytoseversuche eine Untermauerung dieser Behauptung erbringen.

5.5. Veränderung der zellulären Abwehr nach Splenektomie

Über die zellulären Immunreaktionen nach Splenektomie ist bisher noch wenig bekannt. Es gibt Untersuchungen, nach denen der Milz anscheinend eine gewisse Regulatorfunktion in der Wechselwirkung zwischen den T-Zell-Subpopulationen der Suppressor- und Helferzellen zukommt. So wurde bei Splenektomierten auf die Gabe von Pneumokokkenpolysaccharid Typ III eine normale Suppressor-T-Zell-Aktivität gemessen, während die Helfer-T-Zell-Aktivität komplett eliminiert war (15). Ob die Milz als wichtiger Bildungsort der T-Helferzellen angesehen werden muß, ist unklar. Es kann auch sein, daß die Pneumokokkenpolysaccharide, wie es für die aus repetitiven Strukturen aufgebauten Polysaccharide bekannt ist, ganz einfach starke, d. h. "thymusunabhängige", Immunogene sind (168), die keinerlei Stimulation der B-Lymphozyten durch T-Helferzellen bedürfen.

Andere Autoren (22, 300, 328) beobachteten bei Milzlosen eine verminderte Antwort auf T-Zell-Mitogene wie Phytohämagglutinin, wofür Baker u. MA (22) das Auftreten von inhibitorischen Monozyten verantwortlich machten.

5.6. Literaturvergleich der subjektiven Angaben

Die Häufung von Erkrankungen des Respirationstraktes wie grippale Infekte, Anginen und Pneumonien bei unseren Splenektomierten bestätigten ältere Literaturangaben (35, 49, 129, 192, 268, 272, 280). Bei den Pneumonien traten allerdings nie die bekannten Risikoeerreger auf (Sputumdiagnostik laut Krankenblatt). Ein Patient (Pat.-Code: 13/m/32/2) mit portaler Hypertension verstarb ein halbes Jahr nach der Nachuntersuchung an einer Septikämie mit unbekannten Erregern.

Wie von anderen Autoren bereits beschrieben (28, 35, 49) erkrankten auch 10% unserer Milzlosen an einer Transfusionshepatitis, welche bei einem Probanden einen chronisch aggressiven Verlauf nahm. Gerade dieser Patient (Pat.-Code: 21/m/32/9) zeigte extrem niedrige Werte des Gesamtkomplements sowie der Faktoren C4 und C9, was allerdings hier auf die verminderte Synthese in der Leber zurückgeführt werden dürfte.

Die von uns beobachtete Anfälligkeit der Augen sowie des Urogenitaltraktes für Entzündungen ist in anderen Studien nicht erwähnt.

Begemann und Gehle (35) sahen wie wir einen ernsteren Ablauf von Kinderkrankheiten viraler (Varizellen, Röteln, Mumps) und bakterieller Genese (Diphtherie, Scharlach). Eine Myocarditis nach Splenektomie ist auch von Rentschler und Schumacher (268) beschrieben worden, allerdings nicht mit komplizierender Landry'scher Paralyse, wie sie eine unserer Patientinnen (Pat.-Code: 17/w/38/11) entwickelte.

Milzlose scheinen auch besonders anfällig für Protozoen

wie Toxoplasmen (268), Babesien (272) und Malaria Plasmodien (272, 280) zu sein, weshalb ihre Tropentauglichkeit in Frage gestellt werden muß.

Schließlich traten bei unseren Splenektomierten öfters Wundheilungsstörungen wie postoperative Bauchwandfisteln und Wundeiterung, rezidivierende Furunkel, Panaritien, Abszeßbildung und Narbenbrüche auf, über die schon wiederholt berichtet wurde (35, 49, 108, 191, 192, 315, 316). Ob diese Störungen aber häufiger waren, als bei operierten Patienten mit Milz, kann mangels Vergleichsgruppe nicht belegt werden. Streicher und Herion (316) wiesen in diesem Zusammenhang eine Verminderung der Bindegewebsbildung, d. h. der regenerativen Wundheilungsphase, nach. Die infektiöse Komponente läßt sich wohl auf die oben dargestellten immunologischen Defekte zurückführen.

Von den vielerorts meist unmittelbar postoperativ beobachteten thrombembolischen Komplikationen (29, 62, 90, 192, 227, 272, 309) trat eine mehrfach rezidivierende Lungenembolie bei einem unserer jungen Traumapatienten (Pat.-Code: 1/m/25/0,8) auf. Ob dies auf der Thrombozytose nach Splenektomie beruht, ist umstritten.

Auch die Neigung zur vermehrten Hämatombildung läßt sich schwer erklären, da keinerlei Blutgerinnungsanalysen und Thrombozytenzählungen durchgeführt wurden.

Daß gerade bei unseren Milzlosen eine Häufung psychosomatischer Darmerkrankungen auftrat, scheint Zufall zu sein.

Zuletzt gaben über 50% der Probanden eine Minderung der körperlichen Leistungsfähigkeit nach der Operation sowie das Auftreten von vegetativen Beschwerden (Schwindel, Kreislaufregulationsstörungen, vermehrtes Schwitzen) an, was in der Literatur wiederholt beschrieben worden ist (35, 36, 49, 108, 192, 312). Bevorzugt waren die älteren Patienten mit Grunderkrankungen oder Abdominaloperationen betroffen, weshalb der Milzverlust wohl nur eine Teilursache der Beschwerden sein dürfte.

5.7. Empfehlungen

In Anbetracht der immunologischen Bedeutung der Milz sollte, zumindest beim isolierten Milztrauma, möglichst oft die Organerhaltung angestrebt werden. Dabei reicht die Behandlungspalette von konservativem Zuwarten über restitutive und resezierende Maßnahmen bis zur Replantation, je nach Schwere der Verletzung:

So berichten einige Autoren in ausgewählten Fällen über erfolgreiche intensivmedizinische Überwachung mit Infusions- und, wenn nötig, Transfusionstherapie. Sie empfehlen diese Methode nach Diagnosesicherung durch Milzscintigramm oder Laparaskopie v. a. bei Kindern (18, 98, 104, 147, 153, 166, 239, 293, 305, 306). Wegen der Gefahr einer verzögerten Ruptur, der Ausbildung einer traumatischen Milzzyste oder von intraabdominellen Adhäsionen wird allerdings eine zweimonatige körperliche Schonung sowie eine scintigraphische Kontrolle nach diesem Zeitraum gefordert (25, 104, 321, 330).

Als die Organintegrität wiederherstellende Eingriffe kommen Milznaht mit Chromcatgut (40, 63, 100, 118, 147, 166, 169, 171, 172, 182, 208, 209, 217, 239, 264, 292, 294, 301, 332), lokale Blutstillung mit den Hämostyptikum Anvitene (239, 292, 294, 332) sowie der Einsatz von Fibrinklebern (146, 171, 172, 275, 278) in Frage. Im Tierexperiment sollte die Anwendung von Infrarot- und Laserkoagulation noch weiter getestet und verbessert werden (146).

Hilusnahe und tiefreichende Rupturen machen Teilresektion oder Hemisplenektomie (in Kombination mit Ligatur der Segmentarterie) nötig (30, 64, 166, 239, 275, 292, 294,

295, 332).

Die zuerst um die Jahrhundertwende im Tierversuch erprobte Autotransplantation von Milzgewebe (132, 206, 336) wird neuerdings auch beim Menschen angewandt: Es werden entweder größere Milzstücke oder Milzbrei in Bauchdecke u. Peritonealtaschen (6, 38), auf das große Netz (291) oder retroperitoneal (148) replantiert. Daß diese Replantate wie ihre natürlich auftretenden Äquivalente, die Splenosisknoten, hypertrophieren und sich scintigraphisch darstellen, ist nachgewiesen. Sie können sogar gewisse Teilfunktionen der Milz aufrechterhalten, z. B. Vakuolen und Howell-Jolly-Körperchen aus Erythrozyten entfernen (291, 350, 353). Auch eine normale Tuftsproduktion, wie sie bei Splenosispatienten gesehen wurde (78, 307) kann für die Transplantate angenommen werden. Ferner ist im Tierversuch bei ihrem Vorhandensein, wahrscheinlich aufgrund ihrer Phagozytenfunktion, ein gewisser Schutz vor Pneumokokken-Sepsis beobachtet worden (81, 82, 96, 111). In situ belassene Restmilzen mit erhaltener natürlicher Gefäßversorgung sind ihnen jedoch wegen der intakten Filterfunktion in der Bakterien clearance, v. a. bei hoher Keimzahl, eindeutig überlegen (68, 81, 82, 131, 152). Somit wird auch das Auftreten von OPSI mit tödlichem Ausgang trotz ausgeprägter Splenose zumindest teilweise verständlich (71, 93, 128, 288, 298).

Schließlich ist klar, daß die Widerstandsfähigkeit eines Organismus auch von der Menge der gefäßversorgten Restmilz abhängt: die kritische Masse zum Schutz vor Sepsis wird von verschiedenen Autoren mit 30% bis 50% angegeben (70, 241, 334). Aus diesen Untersuchungen geht deutlich hervor, daß, wenn immer möglich, eine weitgehende Organerhaltung mit intakter Gefäßversorgung angestrebt werden

muß.

Ist dies nicht möglich, sollten die Splenektomierten wenigstens mit der 14 valenten Pneumokokkenkapselpolysaccharid-Vakzine Pneumovax (Fa. Merck, Sharp und Dohme) geimpft werden. Die in dieser Vakzine enthaltenen Serotypen verursachen nach Austrian u. MA (21) etwa 80% aller Pneumokokkeninfektionen. Bei einer Schutzwirkung von ungefähr 90% gegen die Impfstämme (302) ergibt sich nach Köglmeier (176) ein allgemeiner Schutz von 70% bei Erwachsenen und 80% bei milzlosen Kindern.

Für den Erfolg der von nur geringen lokalen Nebenwirkungen begleiteten Impfung (343) wird ein Titeranstieg um mindestens 2 Stufen nach 2 bis 6 Wochen gefordert (5), den Splenektomierte nach neueren Studien genau so gut wie Gesunde erreichen (14, 121, 319).

Die Dauer des Impfschutzes beträgt mindestens 3 Jahre (50, 141), weshalb Personen älter als 2 Jahre nicht eher revakziniert werden müssen.

Es gibt natürlich auch bei dieser Impfung Versager mit verschiedenen Ursachen: Entweder war der aufgetretene Serotyp nicht in der Vakzine enthalten (58), oder der Geimpfte ist immuninkompetent. Möglicherweise stellt der Impftyp ein schwaches Antigen dar (17, 122, 232).

Schließlich können auch Grunderkrankungen oder deren Therapie eine Antikörperproduktion verhindern (5, 58, 258, 261).

Deshalb ist unbedingt eine zusätzliche Antibiotikaprophylaxe mit oralen Penicillinen wenigstens für die besonders gefährdeten ersten 2 bis 3 postoperativen Jahre angezeigt.

Nach unseren heutigen Kenntnissen der immunologischen Situation der Milzlosen stellen partielle Milzerhaltung, Pneumokokkenimpfung und postoperative Antibiotikaphylaxe Therapiemöglichkeiten für diese Patientengruppe dar. Sie sollten nach Fallprüfung einzeln oder besser in Kombination bei jedem Splenektomierten angewandt werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund von wiederholten Berichten über Sepsisfälle nach Splenektomie, die oft erst viele Jahre postoperativ auftraten, sollte der humorale Immunstatus dieser Patientengruppe untersucht werden.

31 Milzlose (21 Männer, 10 Frauen), die im Alter von 5 bis 66 Jahren operiert worden waren, stellten sich für die Nachuntersuchung zur Verfügung. Die Splenektomien waren vorgenommen worden wegen Trauma (9 mal), portaler Hypertension (10 mal), aus operationstechnischen Gründen (6 mal), hereditärer Sphärozytose (3 mal), Milzzyste, unklarer Anämie und Malaria milz. Das postoperative Intervall reichte von drei Wochen bis 18 Jahre.

Die altersentsprechende gesunde Kontrollgruppe von 14 Männern und 11 Frauen setzte sich aus Klinikpersonal, Studenten und Frakturpatienten zusammen.

Bei der Anamnese interessierten vor allem neu aufgetretene Infektionen, Wundheilungsstörungen und die körperliche Leistungsfähigkeit seit der Operation.

Mittels einfacher radialer Immundiffusion wurden die Immunglobuline A, G und M gemessen.

Zur weiteren Prüfung der spezifischen humoralen Abwehr diente ein Coli HAT. Dabei wurden Null-Spender-Erythrozyten mit Antigen aus 6 verbreiteten Colistämmen beladen und durch Zugabe zu einer Serumverdünnungsreihe der Antikörpertiter der Probanden ermittelt.

Ein Candida-HAT wurde in ähnlicher Weise durchgeführt.

Als Vertreter der unspezifischen humoralen Abwehr wurden

das Gesamtkomplement sowie die Komponenten Clq, C3-Pro-Aktivator, C3c, C4 und C9 bestimmt.

Auf Hämolyseplatten erfolgte die funktionelle Prüfung der lytischen Wirkung des Gesamtkomplements mit der CH-100-Methode.

Die Konzentration von C3c und C4 konnte auf fertigen Platten mit der einfachen radialen Immundiffusion ermittelt werden.

Für Clq, C3-ProAktivator und C9 mußten erst mit den entsprechenden Antiseren beladene Platten gegossen und passende Serumverdünnungen gefunden werden, bevor sie, ebenfalls mit einfacher radialer Immundiffusion, bestimmt werden konnten.

Es ergaben sich folgende anamnestische Ergebnisse:
Die Splenektomierten berichteten über eine Häufung von grippalen Infekten (45,2%), Pneumonien (19,4%) und eitrigen Anginen (9,6%) im postoperativen Intervall. Ferner traten Wundheilungsstörungen wie Fistelbildung (22,6%), Narbeneiterung (9,6%) und Narbenbrüche (6,5%) auf. 51,6% der Befragten gaben eine Minderung der körperlichen Leistungsfähigkeit an; dabei waren die Patienten mit Grunderkrankungen wesentlich häufiger betroffen, als die Unfallverletzten.

Die statistische Prüfung der Messungen erbrachte folgende Ergebnisse:

Das Immunglobulin A war signifikant erhöht, wobei 71% der Splenektomierten-Werte über dem Normbereich lagen. Auch für das IgG ergab sich eine hochsignifikante Erhöhung bei den Milzlosen. Als Ursachen für den Anstieg dieser beiden Antikörperklassen sind die anamnestisch

angegebenen gehäuften Infekte, bevorzugt des Respirationstraktes, anzunehmen.

Die in der Literatur immer wieder beschriebene IgM-Ver-minderung konnte nicht bestätigt werden. Während sich die Gesamtkollektive der Milzlosen und Gesunden in diesem Parameter nicht unterschieden, war das Makroglobulin bei den Traumapatienten sogar knapp signifikant erhöht. Die Coli-Antikörper-Titer lagen nahezu alle innerhalb des Normbereichs. Nur die männlichen Milzlosen zeigten eine knapp signifikante Titererhöhung, die zufällig zu sein scheint, da die gesunden Männer niedrige Ausgangstitere hatten.

Auch beim Candida HAT erwiesen sich die Antikörpertiter der Splenektomierten als gleichmäßig im Normbereich verteilt.

Die Hämolysenhöfe der Gesamtkomplementbestimmungen waren bei 51,6% der Milzlosen kleiner als die der gesunden Vergleichspersonen. Statistisch konnte die Erniedrigung dieses Parameters signifikant bestätigt werden.

Eine Ursache für die Gesamtkomplementverminderung fand sich jedoch bei keiner der untersuchten Komponenten: C3-ProAktivator, C3c, C4 und C9 streuten um den Normbereich.

Der Komplementfaktor Clq, bei dem 52% der MilzLossendurchmesser über der oberen Normgrenze lagen, war sogar statistisch signifikant erhöht. Eine mögliche Ursache hierfür stellt die Korrelation zwischen der Clq-Konzentration und der Höhe des IgG-Spiegels dar, die in der Literatur bereits öfters beschrieben wurde.

Die gefundene verminderte Aktivität des Gesamtkomplements kann jedoch auch in einem Abfall der nicht untersuchten Komponenten des klassischen oder alternativen Weges be-

gründet sein. So sind für selektiven C5-, C6-, C7- oder C8-Mangel schwere bakterielle Infekte wie Pneumonien und Meningitiden bekannt. Bei Milzlosen wurden bisher auch eine Verminderung von Faktor D und Properdin nachgewiesen. Dies ist insofern interessant, als gerade für die Abwehr von Pneumokokken-Infekten die Bedeutung des alternativen Weges erst in letzter Zeit erkannt wurde.

Es wird deutlich, daß man es sich bisher wohl zu einfach gemacht hat, eine alleinige IgM-Verminderung für die erhöhte Infektanfälligkeit der Milzlosen anzuschuldigen. Vermutlich liegen die Ursachen für einen Abwehrdefekt sowohl in Veränderungen der Immunglobuline, des Komplements und der zellulären Faktoren als auch am Fehlen eines großen Makrophagensystems und des Milzfilters. Vor allem über die Frühphase der Infektabwehr ist bei den Splenektomierten noch zu wenig bekannt. Weitere gleichzeitig durchgeführte quantitative und funktionelle Untersuchungen dieser Parameter (z. B. Phagozytosteste) sind nötig, um ein differenzierteres Wissen über die Auswirkungen des Milzverlustes zu gewinnen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abramson, N., Alper, C. A., Lachmann, P. J., Rosen, F. S., Jandel, J. H.: Deficiency of C3 inactivator in man. *J. Immunol.* 107,19 (1971)
- 2 Adinolfi, M.: Ontogeny of components of complement and lysozyme. In: Ontogeny of acquired immunity. Amsterdam, Associated Scientific Publishers, 1972, pp 65-81
- 3 Adinolfi, M.: Human complement onset and site of synthesis during fetal life. *Am. J. Dis. Child.* 131, 1015 (1977)
- 4 Adinolfi, M., Beck, S.: Human complement - C7 and C9 - in fetal and newborn sera. *Arch. Dis. Child.* 50, 562 (1976)
- 5 Ahonkai, V. I., Landesman, S. H., Fikrig, S. M., Schmalzer, E. A., Brown, A. K., Cherubim, C. E., Schiffman, G.: Failure of pneumococcal vaccine in children with sickle-cell disease. *N. Engl. J. Med.* 301, 26 (1979)
- 6 Aigner, K., Schwemmler, K., Dobroschke, J., Hild, P., Henneking, K., Bauer, M., Teuber, J., Schwetlich, G.: Reimplantation von Milzgewebe nach geburts-traumatischer Milzruptur. *Langenbecks Arch. Chir.* 354, 39 (1981)
- 7 Alper, C. A., Abramson, N., Johnston, R. B., Jandl, J. H., Rosen, F. S.: Increased susceptibility to infection associated with abnormalities of complement - mediated functions and of the third component of complement (C3). *N. Engl. J. Med.* 282, 349 (1970)
- 8 Alper, C. A., Bloch, K. J., Rosen, F. S.: Increased susceptibility to infection in a patient with type II essential hypercatabolism of C3. *N. Engl. J. Med.* 288, 601 (1973)
- 9 Alper, C. A., Colten, H. R., Gear, J. S. S., Rabson, A. R., Rosen, F. S.: Homozygous human C3 deficiency: the role of C3 in antibody production, C1s-induced vasopermeability and cobra venom-induced passive hemolysis. *J. Clin. Invest.* 57, 222 (1976)
- 10 Alper, C. A., Colten, H. R., Rosen, F. S., Rabson, A. R., Macnab, G. M., Gear, J. S. S.: Homozygous deficiency of C3 in a patient with repeated infections. *Lancet* II, 1179, (1972)
- 11 Alper, C. A., Rosen, F. S.: The role of complements in vivo as revealed by genetic defects. In: Progress in immunology II, vol. 1 (eds. Brant L., Holborrow J.), New York 1974, American Elsevier Publishing Company, p. 201

- 12 Alper, C. A., Rosen, F. S.: Genetics of the complement system. *Adv. Hum. Genet.* 7, 141 (1976)
- 13 Alper, C. A., Rosen, F. S., Lachmann, P. J.: Inactivator of the third component of complement as an inhibitor in the properdin pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 69, 2910 (1972)
- 14 Amman, A. J., Addiego, J., Wara, D. W., Lubin, B., Smith, W. B., Mentzer, W. C.: Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunization of patients with sickle cell anemia and patients with splenectomy. *N. Engl. J. Med.* 297, 897 (1977)
- 15 Amsbaugh, D. F., Prescott, B., Baker, P. J.: Effekt of splenectomy on the expression of regulatory T cell activity. *J. Immunol.* 121/4, 1483 (1978)
- 16 Andersen, V., Cohn, J., Soerensen, S. F.: Immunological studies in children before and after splenectomy. *Acta Paediatr. Scand.* 65, 409 (1976)
- 17 Appelbaum, P. C., Shaikh, B. S., Widome, M. D., Gordon, R. A.: Fatal pneumococcal bacteremia in a vaccinated splenectomized child. *N. Engl. J. Med.* 300, 203 (1979)
- 18 Aronson, D. Z., Scherz, A. W., Einhorn, A. H., Becker, J. M., Schneider, K. M.: Nonoperative management of splenic trauma in children: a report of six consecutive cases. *Pediatrics*, 60/4, 482 (1977)
- 19 Askonas, B. A., Humphrey, J. H.: Formation of specific antibodies and gamma-globulin in vitro. A study of the synthetic ability of various tissues from rabbits immunized by different methods. *Biochem. J.* 68, 252 (1958)
- 20 Aster, R. H., Jandl, J. H.: Platelet sequestrations in man. I. Methods. *J. clin. Invest.* 43, 843, 856 (1964)
- 21 Austrian, R., Douglas, R. M., Schiffman, G., Coetzee, A. M., Koornhof, H. J., Hayden-Smith, S., Reid, R. D. W.: Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans. Assoc. Am. Phys.* 89, 184 (1976)
- 22 Baker, C. C., Miller, C. L., Trunkey, D. D., Lim, R. C.: Identity of mononuclear cells which compromise the resistance of trauma patients. *J. Surg. Res.* 26, 478 (1979)
- 23 Baldini, M.: Idiopathic thrombocytopenic purpura. *New Engl. J. Med.* 274, 1245, 1301, 1360 (1966)
- 24 Balfanz, J. R., Nesbit, M. E., Jarvis, C., Krivit, W.: Overwhelming sepsis following splenectomy for trauma. *J.*

- Pediatr. 88/3, 458 (1976)
- 25 Ballinger, W. F. II, Erslev, A. J.: Splenectomy. Indications, technic and complications. Cur. Probl. Surg. pp 1 (Febr. 1965)
- 26 Ballow, M., Faye, F., Good, R. A., et al: Developmental aspects of complement components in the newborn. Clin. Exp. Immunol. 18, 257 (1974)
- 27 Ballow, M., Shira, J. E., Harden, L., Yang, S. Y., Day, N. K.: Complete absence of the third component of complement. J. Clin. Invest. 56, 703 (1975)
- 28 Balz, J.: Traumatische Milzverletzungen und ihre Folgezustände Zbl. Chir. 41, 1437 (1968)
- 29 Balz, J., Minton, J. P.: Mesenteric thrombosis following splenectomy. Ann. Surg. 181, 126 (1975)
- 30 Bardenheuer u. Gassenbauer: Erste Teilresektion der Milz (1895), zit. nach Schreiber u. Schumpelick (1976)
- 31 Bargmann, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1951
- 32 BarShavit, Z., Strabinsky, Y., Fridkin, M., Goldman, R.: Tuftsin-macrophage interaction: Specific binding and augmentation to phagocytosis. J. Cell. Physiol. 100/1, 55 (1979)
- 33 Becker, W., Rapp, W., Schwick, H.G., Störiko, K.: Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation. Zeitschr. Klin. Chem. Klin. Biochem. 6 (3), 113 (1968)
- 34 Becker, S., Meurer, S., Hadding, U., Bitter-Suermann, D.: Platelet activation: A new biological activity of guinea pig C3a anaphylatoxin. Scand. J. Immunol. 7, 173 (1978)
- 35 Begemann, H., Gehle, W.: Die Auswirkungen der posttraumatischen Splenektomie. Dtsch. Med. Wschr. 4, 449 (1959)
- 36 Begemann, H., Rastetter, J.: Folgen und gutachterliche Bewertung der Milzentfernung. Chirurg 42, 494 (1971)
- 37 Benaceraff, B., Miescher, P.: Bacterial phagocytosis by the reticuloendothelial system in vivo under different immune conditions. Ann. N. Y. Acad. Sci. 88, 184 (1960)
- 38 Benjamin, J. T., Komp, D. M., Shaw, A., McMillan, C. W.: Alternatives to total splenectomy: Two case reports. J.

pediatr. Surg. 13/2, 137 (1978)

- 39 Berendes, M.: The proportion of reticulocytes and the erythrocytes of the spleen as compared with those of circulating blood, with special reference to hemolytic states. Blood 14, 558 (1959)
- 40 Berger, E.: Die Verletzungen der Milz und ihre chirurgische Behandlung. Arch. Klin. Chir. 68, 56 (1902)
- 41 Bergmann, K. C., Kulka, B., Geiler, G.: Quantitative Bestimmung von IgA, IgM, IgG und C3 in Extrakten der Synovialis mit der Laser-Nephelometrie. Dt. Gesundh.-Wesen 34 (29), 1387 (1979)
- 42 Bergmann, K. C., Wiesner, R.: Einsatz der Laser-Nephelometrie zur quantitativen Bestimmung von IgA, IgM, IgG und anderen Serumproteinen. Dt. Gesundh.-Wesen 33 (18) (1978)
- 43 Berry, D. M., Almeida, J. D.: The morphological and biological effects of various antisera on avian infectious bronchitis virus. J. Gen. Virol. 3, 97 (1968)
- 44 Berthet (de Gray): Ablation de la rate. Gaz. Med. de Paris, 12, 455 (1844)
- 45 Bianco, C., In: Good, R. A., Day, S. B. (eds),: Biological amplification systems in immunology. Plenum, New York, London (Comprehensive immunology, vol. 2, 1977)
- 46 Bierman, H. R., Marshall, G. J., Kelly, K. H., Byron, R. L.: Leukapheresis in man. II. Changes in circulating granulocytes, lymphocytes and platelets in the blood. Brit. J. Haemat. 8,77 (1962)
- 47 Biozzi, G., Stiffel, C.: Role of normal and immune opsonins in the phagocytosis of bacteria and erythrocytes by reticuloendothelial cells. In: Mechanism of cell and tissue damage produced by immune reactions. (P. Grabar and P. Miescher, editors), p. 249. Basel: B. Schwaber & Co. (1962)
- 48 Bitter-Suermann, D.: Zur Physiologie, Pathophysiologie u. Klinik des Komplementsystems. S.M 3/2, 43 (1980)
- 49 Blaszczyk, N., König, A., Meier zu Eissen, P.: Beurteilung des Körperschadens nach Splenektomie unter besonderer Berücksichtigung des Verhaltens der Immunglobuline. Zbl. Chir. 101, 556 (1976)
- 50 Borongo, J. M., McLean, A. A., Vella, P. P., Woodhour, A. F., Canepa, I., Davidson, W. L., Hilleman, M. R.: Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide

- vaccines in adults and infants. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 157, 148 (1978)
- 51 Borzini, P., Nembri, P.: Risk of infection in asplenic patients. N. Engl. J. Med. 298/11, 633 (1978)
- 52 Boyle, M. D. P., Ohanian, S. H., Borsos, T.: Studies on the terminal stages of antibody-complement-mediated killing of a tumor cell. I. Evidence for the existence of an intermediate, T*. J. Immunol. 116, 1272 (1976)
- 53 Breddin, K.: Blutstillung .In: Labor und Diagnose. Herausgegeben von L. Thomas. Marburg/ Lahn : Medizinische Verlagsgesellschaft 1978
- 54 Bredt, W., Bitter-Suermann, D.: Interactions between mycoplasma pneumoniae and guinea pig complement. Infect. Immun. 11, 497 (1975)
- 55 Breu, H., Reimer, E. E., Schneider, R.: Spätuntersuchungen nach Milzentfernung beim Gesunden. Med. Klin. Nr. 36, 1176 (1952)
- 56 Breyer, H. G.: Immunglobulinveränderungen nach Splenektomie. Diskussionsbeitrag: 4. Deutsch-Österreichisch-Schweizerische Unfalltagung. Lausanne, Juni 1983
- 57 Broberger, O., Gyulai, F., Hirschfeldt, J.: "Splenectomy in childhood." A clinical and immunological study of forty-two children splenectomized in the years 1951 - 1958. Acta Paediatrica 49, 679 (1960)
- 58 Broome, C. V., Facklam, R. R., Fraser, D. W.: Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination. N. Engl. J. Med. 303, 549 (1980)
- 59 Buchner, H.: Über die bakterientötende Wirkung des zellfreien Blutserums. Zentralbl. Bakteriol. 5,1 (1889)
- 60 Budzko, D. B., Pizzimenti, M. C., Kierszenbaum, F.: Effects of complement depletion in experimental Chagas' disease: immune lysis of virulent blood forms of Trypanosoma cruzi. Infect. Immunol. 11, 86 (1975)
- 61 Bürki, H., Luscieti, P., Pedrinis, E., Schädeli, J., Hess, M.W., Cottier, H.: Milz und Antikörperbildung. Schweiz. med. Wschr. 104, 1351 (1974)
- 62 Bull, S. M., Zikria, B. A., Ferrer, J. M. jr.: Mesenteric venous thrombosis following splenectomy: report of two cases. Ann. Surg. 162, 938 (1965)

- 63 Burrington, D.: Surgical repair of a ruptured spleen in children. Arch. Surg. 112, 417 (1977)
- 64 Campos Christo, M.: Segmental resections of the spleen. Hospital Rio 62, 575 (1962)
- 65 Carlisle, H. N., Saslaw, S.: Properdin levels in splenectomized persons. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102, 150 (1959)
- 66 Chaimoff, C., Douer, D., Pick, J. A., Pinkhas, J.: Serum immunoglobulin changes after accidental splenectomy in adults. Am. J. Surg. 136, 332 (1978)
- 67 Chilcote, R. R., Baehner, R. L., Hammond, D.: Septicemia and meningitis in children splenectomized for hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 295/15, 798 (1976)
- 68 Church, J. A., Mahour, G. H., Lipsey, A. i.: Antibody responses after splenectomy an splenic autoimplantation in rats. J. Surg. Res. 31, 343 (1981)
- 69 Claret, J., Morales, L., Montaner, A.: Immunological studies in the postsplenectomy syndrome. J. Ped. Surg. 10/1, 59 (1975)
- 70 Coil, J. A., Dickerman, J. D., Horner, S. R., Chalmer, B. J.: Pulmonary infection in splenectomized mice: protection by splenic remnant. J. Surg. Res. 28, 18 (1980)
- 71 Coler, R. S.: Postsplenectomy sepsis: a review of literature and two new cases. Northwest Med. 2, 865 (1963)
- 72 Colten, H. R.: Ontogeny of the human complement system: in vitr biosynthesis of individual components of fetal tissues. J. Clin. Invest. 51, 725 (1972)
- 73 Colten, H. R.: Biosynthesis of the fifth component of complement (C5) by human fetal tissues. Clin. Immunol. Immunopath. 1, 346 (1973)
- 74 Colten, H. R., Alper, C. A., Rosen, F. S.: Genetics and biosynthesis of complement proteins. N. Engl. J. Med. 304/11, 653 (1981)
- 75 Colten, H. R., Borsos, T., Rapp, H. J.: In vitro synthesis of the first component of complement by guinea pig small intestine. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 56, 1158 (1966)
- 76 Colten, H. R., Gordon, J. M., Rapp, H. J. et al: Synthesis of the first component of guinea pig complement by columnar epithelial cells of the small intestine. J. Immunol. 100, 788 (1968)

- 77 Constantopoulos, A., Najjar, V. A.: Tuftsin deficiency: A new syndrome with defective phagocytosis. *J. of Pediatrics* 80, 564 (1972)
- 78 Constantopoulos, A., Najjar, V. A., Wish, J. B., Necheles, T. H., Stolbach, L. L.: Defective phagocytosis due to tuftsin deficiency in splenectomized subjects. *Am. J. Dis. Child.* 125, 663 (1973)
- 79 Constatoulakis, M., Economopoulos, P., Constantopoulos, A.: Infections after splenectomy. *Ann. Int. Med.* 78/5, 780 (1973)
- 80 Coon, W. W., Penner, J., Clagett, G. P., Eos, N.: Deep venous thrombosis and postsplenectomy thrombocytosis. *Arch. Surg.* 113, 429 (1978)
- 81 Cooney, D. R., Dearth, J. C., Swanson, S. E., Dewanje, M. K., Telander, R. L.: Relative merits of partial splenectomy, splenic reimplantation and immunization in preventing postsplenectomy infection. *Surg.* 86/4, 561 (1979)
- 82 Cooney, D. R., Swanson, S. E., Dearth, J. C., Dewanjee, M. K., Telander, R. L.: Heterotopic splenic autotransplantation in prevention of overwhelming postsplenectomy infection. *J. Pediatr. Surg.* 14/3, 336 (1979)
- 83 Coonrod, J. D., Ryklo-Bauer, B.: Complement levels in pneumococcal pneumonia. *Infect. Immun.* 18/1, 14 (1977)
- 84 Cormia, F. E., Campos, L. T.: Infections After Splenectomy. *Ann. Int. Med.* 78, 149 (1973)
- 85 Corry, J. M., Polhill, R. B., Edmonds, S. R., et al: Activity of the alternative complement pathway after splenectomy: Comparism to activity in sickle cell disease and hypogammaglobulinemia. *J. Pediatr.* 95, 964 (1979)
- 86 Crosby, W. H.: *Blood* 5, 233 (1950) zit. nach Pribilla (1967)
- 87 Crosby, W. H.: *Blood* 7, 261 (1952) zit. nach Pribilla (1967)
- 88 Crosby, W. H., Benjamin, N. R.: *Blood* 12, 165 (1957) zit. nach Pribilla (1967)
- 89 Cutbush, M., Mollison, P. L.: Relation between characteristics of blood-group antibodies in vitro and associated patterns of red-cell destruction in vivo. *Brit. J. Haemat.* 4, 115 (1958)
- 90 Dahm, K.: Aspekte der Splenektomie. *Med. Klin.* 74, 1772 (1979)

- 91 Daniels, C. A., Borsos, T., Rapp, H. J., Snyderman, R., Notkins, A. L.: Neutralization of sensitized virus by purified components of complement. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 65, 528 (1970)
- 92 Davey, M. G.: The survival and destruction of human platelets. Basel u. New York: S. Karger Verlag 1966
- 93 Davis, C. Alexander, R. W., De Young, H. D.: Splenosis: A sequel to traumatic rupture of the spleen. *Arch. Surg.* 86, 523 (1963)
- 94 Day, N. K., Gewurz, H., Pickering, R. J., et al: Ontogenetic development of Clq synthesis in the piglet. *J. Immunol.* 104, 1316 (1970)
- 95 De Ciutiis, A., Polley, M. J., Metakis, L. J., Peterson C.: Immunologic defect of the alternate pathway-of-complement activation postsplenectomy: a possible reaction between splenectomy and infection. *J. Nation. Med. Assoc.* 70/9, 667 (1978)
- 96 Dickerman, J. D., Horner, S. R., Coil, J. A., Gump, D. W.: The protective effect of intraperitoneal splenic autotransplants in mice exposed to an aerosolized suspension of type III streptococcus pneumoniae. *Blood* 54/2, 354 (1979)
- 97 Donaldson, V. H., Evans, R. R.: A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am. J. Med.* 35, 37 (1963)
- 98 Douglas, G. J., Simpson, J. S.: The conservative management of splenic trauma. *J. Pediatr. Surg.* 6/5, 565 (1971)
- 99 Downey, E. C., Catanzaro, A., Ninnemann, J. C., Peters, R. M., Shackford, S. R.: Long-term depressed immunocompetence of patients splenectomized for trauma. *Surg. For.* 31, 41 (1980)
- 100 Dretzka, L.: Rupture of the spleen: A report of 27 cases. *Surg. Gynecol. Obstetr.* 51, 258 (1930)
- 101 Dürig, M.: Immunglobulinveränderungen nach Splenektomie. Diskussionsbeitrag. 4. Deutsch-Österreichisch-Schweizerische Unfalltagung. Lausanne, Juni 1983
- 102 Ebert, R. V., Stead E. A.: *Am. J. med. Sci* 201, 655 (1941) zit. nach Pribilla (1967)
- 103 Eidingen, D., Pross, H. F.: The immune response to sheep erythrocytes in the mouse. I. A study of the immunological events utilizing the plaque technique. *J. exp. Med.* 126, 15-33 (1967)

- 104 Ein, S. H., Shandling, B., Simpson, J. S., Stephens, C. A.: Nonoperative management of traumatized spleen in children: how and why. *J. Pediatr. Surg.* 13/2, 117 (1978)
- 105 Ellis, E. F., Smith, R. T.: The role of the spleen in immunity. *Pediatrics* 37, 111 (1966)
- 106 Eraklis, A. J., Kevy, S. V., Diamond, L. K., Gross, R. E.: Hazard of overwhelming infection after splenectomy in childhood. *N. Engl. J. Med.* 276, 1225 (1967)
- 107 Erasistratos (zitiert nach Pribilla 1967)
- 108 Ernst, S.: Begutachtung nach Milzverletzungen. Vortrag auf der Unfallmedizinischen Tagung der Landesverbände der gewerblichen Berufsgenossenschaften. Erlangen, Mai 1981
- 109 Ertel, I. J., Boles, E. T., Newton, W. A.: Infection after splenectomy. *N. Engl. J. Med.* 296/20, 1174 (1977)
- 110 Evans, R. S., Turner, E., Bingham, M., Woods, R.: Chronic hemolytic anemia due to cold agglutinins. II. The role of complement in red cell destruction. *J. Clin. Invest.* 47, 691 (1958)
- 111 Fasching, M. C., Cooney, D. R.: Reimmunization and splenic autotransplantation: a long-term study of immunologic response and survival following pneumococcal challenge. *J. Surg. Res.* 28, 449 (1980)
- 112 Fearon, D. T., Austen, K. F.: The alternative pathway of complement - a system for host resistance to microbial infection. *N. Engl. J. Med.* 303/5, 259 (1980)
- 113 Ferrer, J. F., Mihich, E.: Effect of splenectomy on the regression of transplantable tumors. *Cancer Res* 28, 1116 (1968)
- 114 Fine, D. P.: Pneumococcal type-associated variability in alternate complement pathway activation. *Infect. Immun.* 12/4, 772 (1975)
- 115 Fireman, P., Zuchowski, D. A., Taylor, P. M.: Development of human complement system. *J. Immunol.* 103, 25 (1969)
- 116 Florentin, I., Bruley-Rosset, M., Kiger, N., Imbach, J. L., Winternitz, F., Mathe, G.: In vivo immunostimulation by tuftsin. *Cancer, Immunol, Immunotherapie* 6, 211 (1978)
- 117 Ford, W. L., Niewenhuis, P.: The spleen and lymphocytes. *Schweiz. med. Wschr.* 104, 1348 (1974)

- 118 Foster, J. M. jr., Prey, D.: Rupture of the spleen: An analysis of twenty cases. *Am. J. Surg.* 47, 487 (1940)
- 119 Freund, M., Ostendorf, P., Gärtner, V. H., Tidow, S.: OPSI - ein Fall foudroyant verlaufender Sepsis. *Internist* 22, 75 (1981)
- 120 Gewurz, H., Pickering, R. J., Christian, C. L., et al: Decreased Clq protein concentration and agglutinating activity in agammaglobulinaemia syndromes: An inborn error reflected in the complement system. *Clin. Exp. Immunol.* 3, 437 (1968)
- 121 Giebink, G. S., Foker, J. E., Kim, Y., Schiffman, G.: Serum antibody and opsonic responses to vaccination with pneumococcal capsular polysaccharide in normal and splenectomized children. *J. Infect. Dis.* 141, 404 (1980)
- 122 Giebink, G. S., Schiffman, G., Krivit, W., Quie, P. G.: Vaccine-type pneumococcal pneumonia - occurrence after vaccination in an asplenic patient. *J. A. M. A.* 241, 2736 (1979)
- 123 Giebink, G. S., Verhoef, J., Peterson, P. K., Quie, P. G.: Opsonic requirements for phagocytosis of streptococcus pneumoniae types VI, XVIII, XXIII and XXV. *Infect. Immun.* 18/2, 291 (1977)
- 124 Gilmour, J. R.: *J. Path. Bact.* 52, 25 (1941), zit. nach Pribilla (1967)
- 125 Gleichmann, E., Deicher, H.: Differenzierung der Hyper-Gamma- Globulinämie bei entzündlichen Lebererkrankungen. *Klin. Wschr.* 45 (13), 684 (1967)
- 126 Golan, M. D. Loos, M.: Abwehrmechanismen bei Infektionskrankheiten (IV): Das Komplementsystem (Teil II). *mta-journal* 3/1, 19 (1981)
- 127 Goldschneider, I., McGregor, D. D.: Anatomical distribution of T- and B-lymphocytes in the rat. *J. exp. Med.* 138, 1443 (1973)
- 128 Gopal, V., Bisno, A. L.: Fulminant pneumococcal infections in 'normal' asplenic hosts. *Arch. Intern. Med.* 137, 1526 (1977)
- 129 Graeffner, H., Gullstrand, P., Hallberg, T.: Immunocompetence after incidental splenectomy. *Scand. J. Haematol.* 28, 369 (1982)

- 130 Gramlich, F., Fischer, J., Blank, H.: Immunglobuline und Intrakutanteste nach Splenektomie. In: Die Milz. Herausgeber: K. Lennert, D. Harms. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag 1970, S. 401 ff
- 131 Greco, R. S., Alvarez, F. E.: Protection against pneumococcal bacteremia by partial splenectomy. Surg. Gynecol. Obstetr. 152, 67 (1981)
- 132 Griffini, L., Tizzoni, G.: Etude experimentale sur la reproduction partielle de la rate. Arch. Ital. Biol. 4, 303 (1883)
- 133 Grinblat, J., Gilboa, Y.: Overwhelming pneumococcal sepsis 25 years after splenectomy. Am. J. Med. Sci. 270, 523 (1975)
- 134 Gross, U., Masshoff, W., Korz, R.: Die Milz in allgemeinpathologischer Sicht. Internist 9, 1 (1968)
- 135 Guckian, J. C., Christensen, G. D., Fine, D. P.: The role of opsonins in recovery from experimental pneumococcal pneumonia. J. Infect. Dis. 142/2, 175 (1980)
- 136 Hadding, U.: Komplement bei Entzündungen. DIA 9, 75 (1980)
- 137 Haller, J. A., Jones, E. L.: Effect of splenectomy on immunity and resistance to major infections in early childhood. Clinical and experimental study. Ann. Surg. 163, 902 (1966)
- 138 Hamelmann, H., Grabinger, A.: Spätergebnisse nach Splenektomien. MMW 107, 831 (1965)
- 139 Harkness, D. R.: Structure and function of immunoglobulins. Postgrad. Med. Dec. 1970, p. 64
- 140 Harris, J. M., McAlister, J. M., Prankerd, T. A. J.: The relationship of abnormal red cells to the normal spleen Clin. Sci 16, 223 (1957)
- 141 Heidelberger, M., Dilapi, M. M., Siegel, M., Walter, A. W.: Persistence of antibodies in human subjects injected with pneumococcal polysaccharides. J. Immunol. 65, 535 (1950)
- 142 Hennekeuser, H. H., Fischer, R.: Extramedulläre Blutbildung und Leukämoide Reaktion bei bösartigen Tumoren. Dtsch. med. Wschr. 92. 479 (1967)
- 143 Henneking, K.: Immunglobulinveränderungen nach Splenektomie. Diskussionsbeitrag: 4. Deutsch-Österreichisch-Schweizerische Unfalltagung. Lausanne, Juni 1983

- 144 Hirschfeld u. Weinert (1914): zitiert nach Pribilla (1967)
- 145 Hodam, R. P.: The risk of splenectomy. *Am. J. Surg.* 119, 709 (1970)
- 146 Höllerl, G.: Versorgung der verletzten Milz mittels Fibrinklebung, Infrarot-Kontakt-Koagulation und Laserkoagulation. Vergleichende tierexperimentelle Studie. *Acta Chir. Austr. Suppl.* 37, 10 (1981)
- 147 Höllwarth, M., Breisach, G.: Beitrag zur konservativen Behandlung von Milzverletzungen. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 128, 487 (1980)
- 148 Holschneider, A. M., Däumling, S., Strasser, B., Belohradsky, B. H.: Erfahrungen mit der heterotopen Autotransplantation von Milzgewebe im Kindesalter. *Z. Kinderchir.* 35, 145 (1982)
- 149 Holschneider, A. M., Kricz-Klimeck, H., Strasser, B., Däumling, S., Belohradsky, B. H.: Komplikationen nach Splenektomie im Kindesalter. *Z. Kinderchir.* 35, 130 (1982)
- 150 Horan, M., Colebatch, J. H.: Relation between Splenectomy and subsequent infection. *Arch. Dis. Child.* 37, 398, (1962)
- 151 Horan, M., Colebatch, J. H.: Splenectomy and immune function. *Aust. paediatr. J.-Suppl.* 13, 91 (1977)
- 152 Horton, J., Ogden, M. E., Williams, S., Coln, D.: The importance of splenic blood flow in clearing pneumococcal organisms. *Ann. Surg.* 195/2, 172 (1982)
- 153 Howman - Giles, R., Gilday, D. L., Venugopal, S., Shandling, B., Ash, J. M.: Splenic trauma - nonoperative management and long-term follow-up by scintiscan. *J. Pediatr. Surg.* 13/2, 121 (1978)
- 154 Hunsicker, L. G., Ruddy, S., Carpenter, C. B., Schur, H. P., Merrill, J. P., Müller-Eberhard, H. J., Austen, K. F.: Metabolism of the third complement component (C3) in nephritis. Involvement of the classic and alternate (properdin) pathways for complement activation. *N. Engl. J. Med.* 287, 835 (1972)
- 155 Isa, S. S., Mirhij, N. J., Firzli, S. S., Slim, M. S.: Postsplenectomy Infections in Childhood. *Z. Kinderchir.* 19/3, 246 (1974)
- 156 Jakob, H. S.: Hereditary spherocytosis: a disease of the red cell membrane. *Sem. Hemat.* 2, 139 (1965)

- 157 Jakob, H. S., Jandl, J. H.: Effects of sulfhydryl inhibition on red blood cells: II. Studies in vivo. J. clin. Invest. 41, 1514 (1962)
- 158 Jandl, J. H.: The agglutination and sequestration of immature red cells. J. Lab. clin. Med. 55, 663 (1960)
- 159 Jandl, J. H., Jones, A. R., Castle, W. B.: The destruction of red cells by antibodies in man: I. Observations on the sequestration and lysis of red cells altered by immune mechanisms. J. Clin. Invest. 36, 1428 (1957)
- 160 Jandl, J. H., Kaplan, M. E.: The destruction of red cells by antibodies in man, III. Quantitative factors influencing the patterns of hemolysis in vivo. J. clin. Invest. 39, 1145 (1960)
- 161 Janeway, C. A.: The immunological system of the child. Arch. Dis. Child. 41, 366 (1966)
- 162 Joachim, H. L.: Continuous formation of plasma cells in the long-term cultures of spleen. Exp. Cell. Res. 38, 247 (1965)
- 163 Johnston, R. B. jr., Newman, S. L., Struth, A. G.: An abnormality of the alternate pathway of complement activation in sickle-cell disease. N. Engl. J. Med. 288/16, 803 (1973)
- 164 Johnston, R. B., Stroud, R. M.: Complement and host defense against infection. J. Pediatr. 90/2, 169 (1977)
- 165 Joseph, B. S., Cooper, N. R., Oldstone, M. B. A.: Immunologic injury of cultured cells infected with measles virus. I. Role of IgG antibody and the alternative complement pathway. J. Exp. Med. 141, 761 (1975)
- 166 Kakkasseril, J. S., Stewart, D., Cox, J. A., Gelfand, M.: Changing treatment of pediatric splenic trauma. Arch. Surg., 117, 758 (1982)
- 167 Kawai, M., Lukacs, K., Szegedi, G. Y. et al: Chemotactic and stimulating effect of tuftsin and its analogues on human monocytes. Immunol. Lett 2/4, 219 (1981)
- 168 Keller, R.: Immunologie und Immunpathologie., Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1977
- 169 Keramidas, D. C.: The ligation of the splenic artery in the treatment of traumatic rupture of the spleen. Surg. 85/5, 530 (1979)
- 170 King, H., Shumacker, H. B.: Splenic studies: I. Susceptibility to infection after splenectomy. Ann. Surg.

- 136, 239 (1952)
- 171 Kleinschmidt, J.: Derzeitiger Stand der Milzchirurgie. Wissenschaftliche Kolloquien der Med. Fakultät der Universität und der Techn. Universität München. Jan. 1981
- 172 Kleinschmidt, J.: Posttraumatische Milzerhaltung. Fortschr. Med. 101/4, 125 (1983)
- 173 Kleinschmidt, J., Brückner, W. L., Pilars de Pilar, C. E., Mack, C., Wiesent, O.: Humorale Immunveränderungen nach Splenektomie. Act. Chir. Austriaca, Suppl. 43, 24 (1982)
- 174 Kleinschmidt, J., Brückner, W. L., Pilars de Pilar, C. E., Mack, C., Wiesent, O.: Meßbare Immunveränderungen nach Splenektomie. Vortrag im Gastro-Enterolog. Kongreß der CSSR, Juni 1982
- 175 Klemperer, M. R., Woodworth, H. C., Rosen, F. S. et al: Hereditary deficiency of the second component of complement (C2) in man. J. Clin. Invest. 45, 880 (1966)
- 176 Köglmeier, R.: Postsplenektomie-Infektionen und Pneumokokkenimpfung. Inaugural Dissertation 1982. Aus der Kinderklinik der Universität München im Dr. v. Hauner'schen Kinderspital. Direktor: Prof. Dr. Klaus Betke
- 177 Kohler, P. F.: Maturation of the human complement system. I. Onset time and site of fetal C1q, C4, C3 a. C5 synthesis. J. Clin. Invest. 52, 671 (1973)
- 178 Kohler, P. F., Müller-Eberhard, H. J.: Complement-immunoglobulin relation: deficiency of C1q associated with impaired immunoglobulin G synthesis. Science 163, 474 (1969)
- 179 Kohler, P. F., ten Bessel, R.: Serial complement component alterations in acute glomerulonephritis and systemic lupus erythematosus. Clin. Exp. Immunol. 4, 191 (1969)
- 180 Koyama, S., Kihara, H., Aoki, S., et al: Postsplenectomy vacuole: A new erythrocytic inclusion body. Mie. Med. J. 11, 425 (1962)
- 181 Krivoy, N., Tatarski, I.: Infections after splenectomy. N. Engl. J. Med. 298/3, 165 (1978)
- 182 La Marchia, MMW 1897, zit. nach Sherman, R. (1980)
- 183 Landerman, N. S., Webster, M. E., Becker, E. L., et al: Hereditary angioneurotic edema. II. Deficiency of inhibitor for serum globulin permeability factor and/or plasma kallikrein. J. Allergy 33, 330 (1962)

- 184 Lange, K., Wasserman, E., Slobody, L. B.: The significance of serum complement levels for the diagnosis and prognosis of acute and subacute glomerulonephritis and lupus erythematosus disseminatus. *Ann. Intern. Med.* 53, 636 (1960)
- 185 Langman J.: *Medizinische Embryologie*. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1976
- 186 Laurell, C. B.: *Analyt. Biochem.* (New York) 15, 45 (1966)
zit. nach Becker et al. (1968)
- 187 Leddy, J. P., Frank, M. M., Gaither, T., Baum, J., Klemperer, M. R.: Hereditary deficiency of the sixth component of complement in man. I. Immunochemical, biologic and family studies. *J. Clin. Invest* 53, 544 (1974)
- 188 Lee, T. J., Utsinger, P. D., Snyderman, R., Yount, W. J., Sparling, P. F.: Familial deficiency of the seventh component of complement associated with recurrent bacteremic infections due to *Neisseria*. *J. Infect. Dis.* 138, 359 (1978)
- 189 Lennert, K. A.: Immunologische Untersuchungen nach Splenektomie und ihre Bedeutung für die Wundheilung und Begutachtung. *Hefte Unfallheilkd.* 107, 101 (1970)
- 190 Lennert, K. A., Kollmar, M., Schmidt, G.: Verhalten der Immunglobuline G, A und M, des Alpha-1-Antitrypsins und Alpha-2-Makroglobulins nach Splenektomie im Kindesalter. *MMW* 115, 1979 (1973)
- 191 Lennert, K. A., Mondorf, W.: Zur Ätiologie der Wundheilungsstörung und vermehrten Infektanfälligkeit nach Splenektomie. In: *Die Milz*. Herausgeber: K. Lennert, D. Harms. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag 1970, S. 386 ff
- 192 Lennert, K. A., Saenger, M. D., Mondorf, W.: Splenektomie - bedingte Spätveränderungen. *MMW* 4, 190 (1969)
- 193 Leonhardt, H.: *Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen*. 4. Aufl., Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1974
- 194 Lersch, C., Ganghof, O., Feifel, G., Hammer, C., Meyer, J.: Hat die Milz Einfluß auf das Tumorstadium? In: *Chir. Forum für experimentelle und klinische Forschung*. Herausg.: S. Weller, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 1982, S. 117 ff
- 195 Libre, E. P., Cowan, D. H., Watkins, S. P. Jr. et al.: Relationship between spleen, platelets and factor VIII levels. *Blood* 31, 358 (1968)

- 196 Lim, D., Gewurz, A., Lint, T. F., Ghaze, M., Sepheri, B., Gewurz, H.: Absence of the sixth component of complement in a patient with repeated episodes of meningococcal meningitis. J. Pediatr. 89, 42 (1976)
- 197 Linker, H., Maier, T., Reuter, H., Junginger, T.: Plättchenzahl und Plättchenfunktion nach Splenektomie. Dtsch. Ärztebl. 14, 677 (1981)
- 198 Lint, T. F., Zeitz, H. J., Gewurz, H.: Genetic aspects of deficiency of the ninth component of complement in man. Immunobiol., 1980
- 199 Littleton, C., Kessler, D., Burkholder, P. M.: Cellular basis for synthesis of the fourth component of guinea complement as determined by a haemolytic plaque technique. Immunol. 18, 693 (1970)
- 200 Lodewick, P. A.: Fatal pneumococcal septicemia with disseminated intravascular coagulation following splenectomy. J. Med. Soc. New Jers. 72/9, 730 (1975)
- 201 Lowdon, A. G. R., Walker, J. H., Walker, W.: Infection following splenectomy in childhood. Lancet I, 499 (1962)
- 202 Lucas, R. V., Krivit, W.: Overwhelming infection in children following splenectomy. J. Pediatr. 57/2, 185 (1960)
- 203 Mackaness, G. B.: Cellular resistance to infection. J. exp. Med. 116, 381 (1961)
- 204 Mackaness, G. B.: The immunological basis of acquired cellular resistance. J. exp. Med. 120, 105 (1964)
- 205 Mancini, G., Carbonara, A. O., Heremans, J. F.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 2, 235 (1965)
- 206 Marine, D., Manley, O. T.: Homeotransplantation and autotransplantation of spleen in rabbits. J. Exp. Med. 32, 113 (1920)
- 207 Maron, B. J., Maloney, J. R.: Septicemia following traumatic or incidental splenectomy. Hopkins Med. J. 130, 266 (1972)
- 208 Matsuyama, S., Suzuki, N., Nagamachi, Y.: Rupture of the spleen in the newborn: Treatment without splenectomy. J. Pediatr. Surg. 11, 115 (1976)
- 209 Mazel, M. S.: Traumatic rupture of the spleen with special reference for its characteristics in young children. J.

Pediatr. 26, 82 (1945)

- 210 McCracken, G. H., Dickerman, J. D.: Septicemia disseminated intravascular coagulation. Am. J. Dis. Child. 118/3, 431 (1969)
- 211 Meier zu Büschenfelde, K. H.: Immunpathogenese chronisch entzündeter Lebererkrankungen. Ergebn. Inn. Med. Kinderheilkd. 32 N. F., 31 (1972)
- 212 Mellbye, O. J.: Spleen and immunity. In: Die Milz. Herausgeber: K. Lennert, D. Harms. Berlin, Heidelberg, New-York: Springer Verlag 1970, S. 139 ff
- 213 Menzel, J., Gerns, D., Till, G.: Die Rolle des Komplementsystems bei der Opsonisierung, Phagozytose und Abtötung pathogener Keime. In: Immunglobulintherapie. Herausgeber: H. Deicher, I. Stroehmann. Berlin, Heidelberg, New-York: Springer-Verlag 1980, S. 12 ff.
- 214 Merikanto, J., Ruuskanen, O., Eskola, J., Ruutu, P., Louhimo, I.: Immunologic consequences of neonatal splenectomy. J. Pediatr. Surg. 15 (5), 651 (1980)
- 215 Miller, M. E., Koblenzer, P. J.: Leiner's disease and deficiency of C5. J. Pediatr. 80, 879 (1972)
- 216 Miller, M. E., Nilsson, U. R.: A familial deficiency of the phagocytosis - enhancing activity of serum related to a dysfunction of the fifth component of complement (C5). N. Engl. J. Med. 282, 354 (1970)
- 217 Mishalany, H.: Repair of the ruptured spleen. J. Pediatr. Surg. 9/2, 175 (1974)
- 218 Mondorf, W., Lennert, K. A., Kollmar, M.: Quantitative Immunglobulinbestimmungen bei posttraumatisch Splenektomierten. Klin. Wsch. 47, 533 (1969)
- 219 Mondorf, W., Lennert, K. A., Kollmar, M.: Zur Immunglobulinbildung in der menschlichen Milz. In: Die Milz. Herausgeber: K. Lennert, D. Harms. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag 1970, S. 162 ff
- 220 Morales, J. B.: Congenital rhabdomyoma, tuberous sclerosis and splenic histiocytosis. A histochemical study. Arch. Path. 71, 485 (1961)
- 221 Morris, D. H., Bullock, F. D.: The importance of the spleen in resistance to infection. Ann. Surg. 70, 513 (1919)

- 222 Motulski, A. G., Cassard, F., Giblett, E., Broun, G. O., Finch, C. A.: Anemia and the spleen. *N. Engl. J. Med.* 259, 1164, 1215 (1958)
- 223 Müller, F., Seifert, O., v. Kress, H.: *Die Milz*. 69. Aufl. München: Bergmann Verlag 1966. S. 216 ff, 545, 587
- 224 Müller, H.-L.: Die Serologie der Candida-Infektionen. *Klin. Wschr.* 50, 809 (1972)
- 225 Müller, H.-L., Holtmannspötter, H.: Vergleichende Titerbestimmungen mit dem Candida-Hämagglutinationstest und dem Candida-Immunfluoreszenztest. *Mykosen* 18/3, 91 (1975)
- 226 Müller-Eberhard, H. J.: Complement. *Ann. Rev. Biochem.* 44, 697 (1975)
- 227 Nagasue, N., Inokuchi, K., Kobayashi, M., Saku, M.: Mesenteric venous thrombosis occurring late after splenectomy. *Br. J. Surg.* 64/11, 781 (1977)
- 228 Najjar, V. A., Nishioka, K.: "Tuftsin": A physiological phagocytosis stimulating peptide. *Nature* 228, 672 (1970)
- 229 Neilan, B. A.: Late sequelae of splenectomy for trauma. *Postgrad. Med.* 68/3, 207 (1980)
- 230 Neilan, B. A., Perry, J. F.: Persistence of vacuolated RBCs after splenectomy in adults. *J. A. M. A.* 243/17, 1741 (1980)
- 231 Nelson, E., Blizinger, K.-H., Hayer, H.: Ultrastructural observations on phagocytosis of bacteria in experimental meningitis. *J. Neuropat. exp. Neurol.* 21, 155 (1962)
- 232 Nielsen, J. L., Pedersen, F. K., Ellegaard, J.: Failure of pneumococcal vaccination in a splenectomized child. *Acta Paediatr. Scand.* 71, 331 (1982)
- 233 Nishioka, K.: Migration enhancement by tuftsin human mononuclear cells and its effects on the migration inhibition factor test with tumor antigens. *Gann.* 69, 569 (1978)
- 234 Nishioka, K., Constantopoulos, A., Satoh, P. S., Najjar, V. A.: The characteristics, isolation and synthesis of the phagocytosis-stimulating peptide tuftsin. *Biochem. Biophysical Res. Comm.* 47, 172 (1972)
- 235 Nitsche, D., Thiede, A., Zierott, G.: Postoperative Veränderungen der Immunglobuline nach Splenektomie. *Langenbecks Arch. Chir.* 340, 213 (1976)

- 236 Noack, L., Müller, G. M., Gdanietz, K.: Veränderungen der Immunglobuline und Infektionsanfälligkeit nach Splenektomie im Kindesalter. Pädiatr. Grenzgeb. 17, 37 (1978)
- 237 Nogueira, N., Bianco, C., Cohn, Z.: Studies on the selective lysis and purification of trypanosoma cruzi. J. Exp. Med. 142, 224 (1975)
- 238 Noltenius, H.: Die Funktion der Milz im Rahmen des RES. in: Die Milz. Herausgeber: K. Lennert, D. Harms. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 1970, S. 145 ff
- 239 Oakes, D. D., Charters, A. C.: Changing concepts in the management of splenic trauma. Surg., Gynecol., Obstetr. 153, 181 (1981)
- 240 Ochsner, A. J.: (A discussion of) W. J. Mayo's "Principles underlying surgery of the spleen." J. A. M. A. 54, 18 (1910)
- 241 Okinaga, K., Giebink, G. S., Rich, R. H., Baesl, T. J., Krishnanaik, D., Leonard, A. S.: The effect of partial splenectomy on experimental pneumococcal bacteremia in an animal model. J. Pediatr. Surg. 16/5, 717 (1981)
- 242 O'Neal, B. J., McDonald, J. C.: The risk of sepsis in the asplenic adult. Ann. Surg. 194/6, 775 (1981)
- 243 Opferkuch, W.: Komplement. Kap. Plasmaproteindiagnostik. In: Labor und Diagnose. Herausgeber: L. Thomas. Marburg/Lahn: Med. Verlagsgesellschaft 1978, S. 657 ff
- 244 Orda, R., Barak, J., Baron, J., Spirer, Z., Wiznitzer, T.: Postsplenectomy splenic activity. Ann. Surg. 194/6, 771 (1981)
- 244 a Ose, G., Schiemann, G., Baumann, H., Stopp, F., Körner, W., Lochmann, G.: Mathematik Band IV. Zürich, Frankfurt, Thun: Verlag Harri Deutsch (1973), S. 371 ff
- 245 Osler, A. G.: Functions of complement system. Adv. Immunol. 1, 131 (1961)
- 246 Osoba, D.: The effect of thymus and other lymphoid organs enclosed in millipore diffusion chambers on neonatally thymectomized mice. J. exp. Med. 122, 633 (1965)
- 247 Oudin, J.: Compt. rend. Acad. sc. Paris 228, 1890 (1949), zit. nach Becker et al (1968)
- 248 Passl, R., Eibl, M., Egkher, E.: Splenektomie im Kindesalter aus traumatischer Ursache und ihre Folgen. Wien. Klin. Wschr. 88, 585 (1976)

- 249 Passl, R., Eibl, M., Egkher, E.: Immunologische Untersuchungen nach Splenektomie im Kindesalter aus traumatischer Ursache. Chirurg 103, 560 (1978)
- 250 Pearce, R. M., Krumbhaar, E. B., Frazier, C. H.: The history of extirpation of the spleen. In: The spleen and anemia: Experimental and clinical studies. (Pearce, R. M. et al, eds.) Philadelphia, Lippincott, 1918, pp. 3-10.
- 251 Pearson, H. A., Johnston, D., Smith, K. A., Touloukian, R. J.: The born-again spleen. Return of splenic function after splenectomy for trauma. N. Engl. J. Med. 298, 1389 (1978)
- 252 Perlmann, P., Permann, H., Müller-Eberhard, H. J.: Cytolytic lymphocytic cells with complement receptor in human blood: Induction of cytolysis by IgG antibody but not by target cell-bound C3. J. Exp. Med. 141 287 (1975)
- 253 Perrin, L. H., Lambert, P. H., Miescher, P. A.: Complement breakdown products in plasma from patients with systemic lupus erythematosus and patients with membrano-proliferative or other glomerulonephritis. J. Clin. Invest. 56, 165 (1975)
- 254 Petersen B. H., Graham, J. A., Broods, G. F.: Human deficiency of the 8th component of complement: The requirement of C8 for serum Neisseria gonorrhoeae bactericidal activity. J. Clin. Invest. 57, 283 (1976)
- 255 Petz, L. D.: Variable mechanism for low serum-complement in liver disease. Lancet II, 1033 (1971)
- 256 Pfeiffer, R., Issaef, R.: Über die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Z. Hyg. Infekt-Kr. 17, 355 (1894)
- 256a Pilars de Pilar, C. E.: mündliche Mitteilung, Kinderpoliklinik der Universität München. 1980
- 257 Polhill, R. B., Johnston, R. B.: Diminished alternative complement pathway activity after splenectomy. Abstracted, Pediatr. Res. 9, 333, abstract 462 (1975)
- 258 Preheim, L., Rytel, M.: Pneumococcal infection after vaccinaton. Lancet II, 1317 (1978)
- 259 Pribilla, W.: Über einige Funktionen der Milz. Internist 8, 345 (1967)
- 260 Pribilla, W., Klesse, P., Betke, K., Lehmann, H., Beale, B.: Hämoglobin-Köln-Krankheit: Familiäre hypochrome hämolytische Anämie mit Hämoglobinanomalie. Klin. Wschr.43, 1049 (1965)

- 261 Primack, W. A., Rosel, M., Thirumoorthis, M. C., Fleischmann, L. E., Schiffman, G.: Failure of pneumococcal vaccine to prevent streptococcus pneumoniae sepsis in nephrotic children. *Lancet* II, 1192 (1979)
- 262 Rastetter, J.: Folgen des Milzverlustes bei Kindern und Erwachsenen. *Hefte Unfallheilkd.* 102, 157 (1970)
- 263 Rastetter, J.: Warum ist die Milzerhaltung sinnvoll? Fortbildungsvortrag: Das traumatische Abdomen. *Klinikum Rechts der Isar*. München, Nov. 1982
- 264 Ratner, M. H., Garrow, E., Valda, V., Shashikumar, V. L., Somers, L. A.: Surgical repair of the injured spleen. *J. Pediatr. Surg.* 12/6, 1019 (1977)
- 265 Reed, W. P., Davidson, M. S., Williams, R. C.: Complement system in pneumococcal infections. *Infect. Immun.* 13, 1120 (1976)
- 266 Reed, W. P., Jaffee, P., Albright, E. L., Williams, R. C.: Effect of intravenously injected killed pneumococci on leukocytes, complement, and phagocytosis in rabbits. *Infect. Immun.* 29/3, 1021 (1980)
- 267 Reilmann, H.: Immunglobulinveränderungen nach Splenektomie. Diskussionsbeitrag: 4. Deutsch-Österreichisch-Schweizerische Unfalltagung. Lausanne 1983
- 268 Rentschler, H. E., Schumacher, K.: Streptokokken-Angina, Myokarditis und Toxoplasmose nach Milzexstirpation. *Internist* 11/4, 150 (1970)
- 269 Riethmüller, G., Meltzer, M., Franklin, E., Miescher, P. A.: Serum complement levels in patients with mixed (IgM - IgG) cryoglobulinemia. *Clin. Exp. Immunol.* 1, 337 (1966)
- 270 Rifkind, R. A.: Heinz body anemia: An ultrastructural study. II. Red cell sequestration and destruction. *Blood* 26, 433 (1965)
- 271 Robbins, J. B., Kenny, N. S., Sutter, E.: The isolation and biologic activities of rabbit gamma-M and gamma-A anti-Salmonella-Typhimurium antibodies. *J. Exp. Med.* 122, 385 (1965)
- 272 Robinette, C. D., Fraumeni, J. F.: Splenectomy and subsequent mortality in veterans of the 1939-45 war. *Lancet* II, 127 (1977)
- 273 Rommel, F. A., Goldlust, M. B., Bancroft, F. C., et al.: Synthesis of the ninth component of complement by a clonal

- strain of rat hepatoma cells. J. Immunol. 105, 396 (1970)
- 274 Rosenfeld, S. I., Kelly, M. E., Leddy, J. P.: Hereditary deficiency of the fifth component of complement in man. I. Clinical, immunochemical and family studies. J. Clin. Invest. 57, 1626 (1976)
- 275 Roth, H., Daum, R., Bolkenius, M.: Partielle Milzresektion mit Fibrinklebung. Eine Alternative zur Splenektomie und Autotransplantation. Z. Kinderchir. 35, 153 (1982)
- 276 Ruddy, S., Gigli, I., Austen, K. F.: The complement system of man.
First Part. N. Engl. J. Med. 287/10, 489 (1972).
Second Part. N. Engl. J. Med. 287/11, 545, (1972).
Third Part. N. Engl. J. Med. 287/12, 592 (1972).
Fourth Part. N. Engl. J. Med. 287/13, 642 (1972)
- 277 Sandberg, A. L., Wahl, S. M., Mergenhagen, S. E.: Lymphokine production by C3b-stimulated B-cells. J. Immunol. 115, 139 (1975)
- 278 Scheele, J.: Erste klinische Erfahrungen mit der Fibrinklebung bei traumatischer und intraoperativer Milzverletzung. Chirurg 52, 531 (1981)
- 279 Schettler, G.: Innere Medizin, Band 2, Kap. Lebererkrankungen. 5. Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme-Verlag 1980, S. 205
- 280 Schönlebe, H.: Dtsch. Med. Wschr. 24, 823 (1950) zit. nach Lennert et al (1969)
- 281 Schreiber, H. W., Schumpelik, V.: Zur Geschichte der Milz-Chirurgie. Med. Welt 27/24, 1212 (1976)
- 282 Schumacher, M. J.: Serum immunoglobulin and transferrin levels after childhood splenectomy. Arch. Dis. Child. 45, 114 (1970)
- 283 Schur, P. H., Austen, K. F.: Complement in human disease. Ann. Rev. Med. 19, 1 (1968)
- 284 Schur, P. H., Sandson, J.: Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. N. Engl. J. Med 278, 533 (1968)
- 285 Schwartz, P. E., Sterioff, S., Mucha, P., Melton, L. J. III, Offord, K. P.: Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. J. A. M. A. 248, 2279 (1982)
- 286 Schwick, H. G., Bräuer, H.: Exempla immunologica.
Herausgegeben vom Behring - Institut 1979

- 287 Schwick, H. G., Heide, K.: Immunologische Infektabwehr. Arch. Klin. exp. Ohren-, Nasen-, Kehlkopfheilkd. 196, 20 (1970)
- 288 Scully, R. F., Galdabini, J. J., McNeely, B. U.: Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 36-1975. N. Engl. J. Med. 293/11, 547 (1975)
- 289 Segal, S., Tzeheval, E., Fridkin, M., Feldman, M.: What signals macrophages to signal lymphocytes? Behring Inst. Mitt. 65, 87 (1980)
- 290 Senn, N.: The surgical treatment of traumatic hemorrhage of the spleen. J. A. M. A. 41, 1241 (1903)
- 291 Seufert, R. M., Böttcher, W., Munz, D., Heusermann, U.: Erste klinische Erfahrungen mit der heterotopen Autotransplantation der Milz. Chirurg 52, 525 (1981)
- 292 Shackford, S. R., Sise, M. J., Virgilio, R. W., Peters, R. M.: Evaluation of splenorrhaphy: A grading system for splenic trauma. J. Trauma 21/7, 538 (1981)
- 293 Shafir, R., Dinbar, A., Wolfstein, I., Tulcinsky, D. B.: Nonoperative treatment of splenic injury - report of a case. J. Trauma 15, 935 (1975)
- 294 Sherman, N. J., Asch, M. J.: Conservative surgery for splenic injuries. Pediatr. 61/2, 267 (1978)
- 295 Sherman, R.: Perspectives in management of trauma to the spleen. J. Trauma 20/1, 1 (1980)
- 296 Shin, H. S., Smith, M. R., Wood, W. B. jr.: Heat labile opsonins to the pneumococcus. II. Involvement of C3 and C5. J. Exp. Med. 130, 1229 (1969)
- 297 Sieber, A.: Plasmaprotein-Bestimmung durch Laser-Nephelometrie. Laboratoriumsblätter Behringwerke AG 26, 117 (1976)
- 298 Singer, D. B.: Postsplenectomy sepsis. Chicago Year Book of Medical Publishers. In: Perspectives in Pediatric Pathology. (eds. H. S. Rosenberg, R. P. Bolande) Vol. 1, pp285. (1973)
- 299 Skrede, S., Winter, F. O., Munthe, E., Nordoy, A.: Transitory IgA deficiency, persistent IgE deficiency and recurrent respiratory tract infections disease after splenectomy. Arch. Oto- Rhino- Laryngology 217, 423 (1977)
- 300 Slavin, S., Zan-Barr, J., Strober, S.: Long-term effects of splenectomy on immunocompetent cells of adult mice. Cell.

Immunol. 55/2, 444 (1980)

- 301 Slim, M. S., Najjar, N. E., Mishalany, H. G.: Preservation of the injured spleen. *Br. J. Surg.* 66, 671 (1979)
- 302 Smit, P., Oberholzer, D., Hayden-Smith, S., Koornhof, M. J., Hilleman, M. R.: Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *J. A. M. A.* 238, 2618 (1977)
- 303 Smith, C. H., Erlandson, M., Schulman, J.: Hazard of severe infections in splenectomized infants. *Am. J. Med.* 22, 390 (1957)
- 304 Smolen, J. E., Weissmann, G.: The granulocyte: Metabolic properties and mechanisms of lysosomal enzyme release. In: *Neutral proteases of human polymorphonuclear leukocytes*. K. Havemann u. A. Janoff (Eds.) Urban a. Schwarzenberg, Baltimore - München 1978, p. 56-76
- 305 Solheim, K.: A plea for a conservative approach in the treatment of splenic injuries. *Curr. Surg.* 373 (Nov.-Dec. 1978)
- 306 Solheim K.: Non-operative management of splenic rupture. *Acta Chir. Scand.* 145, 55 (1979)
- 307 Spirer, Z., Zakuth, V., Diamant, S., Mondorf, W., Stefanescu, T., Strabinsky, Y., Fridkin, M.: Decreased tuftsin concentrations in patients who have undergone splenectomy. *Br. Med. J.* 2, 1574 (1977)
- 308 Standage, B. A., Goss, J. C.: Outcome and sepsis after splenectomy in adults. *Am. J. Surg.* 143, 545 (1982)
- 309 Starksen, N. F., Day, A. T., Gazzaniga, A. B.: Does splenectomy result in a higher incidence of limb deep venous thrombosis? *Am. J. Surg.* 135/2, 202 (1978)
- 310 Stecker, V. J., Thorbecke, G. J.: Sites of synthesis of serum proteins. I. Serum proteins produced by macrophages in vitro. *J. Immunol.* 99, 643 (1967)
- 311 Stege, N., Gugler, E.: Die quantitative Bestimmung der Immunglobulinreifung mit Hilfe der einfachen radialen Immundiffusionsmethode. *Helv. Paediatr. Acta* 3, 242 (1968)
- 312 Störmer, A.: Versicherungsmedizinische Fragen nach Verlust der gesunden Milz. *MMW* 104, 537 (1962)
- 313 Störmer, A., Kautzsch, E.: Die mesenchymale Reaktion beim Milzverlust des Gesunden. *Med. Klin.* 15, 628 (1958)

- 314 Strabinsky, Y., Bar-Shavit, Z., Fridkin, M., Goldman, R.: On the mechanism of action of the phagocytosis-stimulating peptide tuftsin. *Mol. cell. Biochem.* 30/2, 71 (1980)
- 315 Streicher, H. J.: *Chirurgie der Milz.* Berlin Göttingen Heidelberg: Springer Verlag 1961
- 316 Streicher, H. J., Herion, W.: Hat die experimentelle Splenektomie einen Einfluß auf Wundheilung und Transplantation? *Langenbecks Arch. Klin. Chir.* 292, 302 (1959)
- 317 Stroud, R. M., Nagaki, K., Pickering, R. J., et al: Subunits of the first complement component in immunologic deficiency syndromes: independence of C1s and C1q. *Clin. Exp. Immunol.* 7, 133 (1970)
- 318 Strumia, M. M., Dugan, A., Taylor, L., Strumia, P. V., Bassert, D.: Splenectomy in leukemia and myelofibrosis. *Amer. J. clin. Path.* 37, 491 (1962)
- 319 Sullivan, J. L., Ochs, H. D., Schiffman, G., Hammerschlag, M. R., Miser, J., Vichinsky, E., Wedgewood, R. J.: Immune response after splenectomy. *Lancet* I, 178 (1978)
- 320 Svehag, S., Mandel, B.: Production and properties of poliomyelitis neutralizing antibody of rabbit origin. *Virology* 18, 509 (1962)
- 321 Terry, J. H., Self, M. M., Howard, J. M.: Injuries of the spleen - a report of 102 patients and a review of the literature. *Surg.* 40, 615 (1956)
- 322 Thomas, L.: Immunglobuline. Kap. Plasmaproteindiagnostik. In: *Labor und Diagnose.* Herausgeber: L. Thomas. Marburg/Lahn: Med. Verlagsgesellschaft 1978, S. 617 ff
- 323 Thompson, R. A., Lachmann, P. J.: A second case of human C3b-inhibitor deficiency. *Clin. Exp. Immunol.* 27, 23 (1977)
- 324 Thorban, W.: Korrelation zwischen Milz- u. Leberfunktion. *Hefte Unfallheilkd.* 102, 161 (1970)
- 325 Thurman, W. G.: Splenectomy and immunity. *Am. J. Dis. Child.* 105, 138 (1963)
- 326 Tilling, Th.: Immunglobulinveränderungen nach Splenektomie. Diskussionsbeitrag: 4. Deutsch-Österreichisch-Schweizerische Unfalltagung. Lausanne 1983

- 327 Tomasi, T. B., Tisdale, W. A.: Serum gamma-globulins in acute and chronic liver diseases. *Nature* Febr. 1964, p. 834
- 328 Tung, G., Miller, C., Lim, R. C., Fisher, E.: Effect of splenectomy on patients' immunocompetent leukocytes. *Surg. For.* 28, 337 (1979)
- 329 Tunn, U., Senge, Th., Otten, E.: Immunglobuline und postoperative Wundinfekte. *Die gelben Hefte.* XVII. Jg., 1977, S. 177 ff
- 330 Upadyaya, P., Simpson, J. S.: Splenic trauma in children. *Surg. Gynecol. Obstetr.* 126, 781 (1968)
- 331 Van Furth, R., Schuit, H. R. E., Hijmans, W.: The immunological development of the human fetus. *J. exp. Med.* 122, 1173 (1965)
- 332 Van Stiegmans, G., Moore, E. E., Moore, G. E.: Failure of spleen repair. *J. Trauma* 19/9 668 (1979)
- 333 Van Wyck, D. B., Witte, M. H., Witte, C. L.: Synergism between the spleen and serum complement in experimental pneumococcemia. *J. Infect. Dis.* 145/4, 514 (1982)
- 334 Van Wyck, D. B., Witte, M. H., Witte, C. L., Thies, A. C.: Critical splenic mass for survival from experimental pneumococcemia. *J. Surg. Res.* 28, 14 (1980)
- 335 Visakorpi, R., Repo, H.: T-Lymphocytes in human spleen. *Lancet* II, 740 (1973)
- 336 Von Stubenrauch: Verlust und Regeneration der Milz beim Menschen. *Beitr. Klin. Chir.* 118, 285 (1920)
- 337 Von Wallenberg, H., Mainusch, P., Meyer, J., Hammer, C.: Der Einfluß der Milz auf das Wachstum von Tumoren in Mäuselinien mit unterschiedlicher Milzgröße. *Langenbecks Arch. Chir.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 1979, S. 169 ff
- 338 Wagner, H. N., McAfee, J. G., Weiner, I. M., Ilo, M., Martinez, J. M., Caine, W. P.: The use of Hg-203 labeled Bromomercurhydroxypropane (BMHP) in radioisotope scanning of the spleen *J. nucl. Med.* 4, 190 (1963)
- 339 Waldeyer, A., Mayet, A.: *Anatomie des Menschen.* 1. Teil 13. Aufl., Berlin, New York: Walter de Gruyter Verlag 1976, S. 230
- 340 Walker, W.: Splenectomy in childhood: A review in England and Wales 1960 - 1964. *Br. J. Surg.* Vol. 63, 36 (1976)

- 341 Wallraff, J.: Leitfaden der Histologie des Menschen. 8. Aufl.
München Urban und Schwarzenberg Verlag 1972, S. 84 ff
- 342 Wegelius, R.: Postsplenectomy infections. Lancet June 1982.
- 343 Weibel, R. E., Vella, P. P., McLean, A. A., Woodhour, A. F.,
Davidson, W. L., Hilleman, M. R.: Studies in human subjects
of polyvalent pneumococcal vaccines. Proc. Soc., Exp. Biol.
Med. 156, 144 (1977)
- 344 Weigl, W.: Inaugural Dissertation 1984. Aus der Chir. Klinik
und Poliklinik-Innenstadt der Universität. Direktor:
Prof. Dr. med. L. Schweiberer
- 345 Weinreich, J.: Indikationen zur Splenektomie bei
Blutkrankheiten. Ergebn. Inn. Med. 19, 1 (1963)
- 346 Welleck, B., Opferkuch, W.: Die klinische Bedeutung des
Komplements. Dtsch. Med. Wschr. 98/49, 2356 (1973)
- 347 Welsh, R. M. jr., Cooper, N. R., Jensen, F. C., Oldstone, M.
B. A.: Human serum lyses RNA tumour viruses. Nature 257, 612
(1975)
- 348 Westerhausen, M., Wörsdörfer, O., Gessner, U., De Giuli, R.,
De Gerber, S.: Immunologische Veränderungen nach
posttraumatischer Splenektomie. Verhandl. Dtsch. Gesellsch.
Inn. Med. 83, 847 (1977)
- 349 Westerhausen, M., Wörsdörfer, O., Gessner, U., De Giuli, R.,
Senn, H. J.: Immunological changes following posttraumatic
splenectomy. Blut 43, 345 (1981)
- 350 Widman, W. D., Laubscher, F. A., Davidson, S. J. et al:
Effect of splenectomy and splenosis on the blood and platelet
count and red cell morphology. Milit. Med. 136, 15 (1971)
- 351 Williams, B. D.: The complement system. Br. J. Anaesth. 51,7
(1979)
- 352 Williams, R. C. jr., Kunkel, H. G.: Rheumatoid factor,
complement and conglutinin aberrations in patient with
subacute bacterial endocarditis. J. Clin. Invest. 41, 666
(1962)
- 353 Williams, R. G.: Microscopic structure and behavior of
spleen autografts in rabbits. Am. J. Prat. 87, 459 (1950)
- 354 Winkelmann, J. W., Wagner, H. N., McAfee, J. G., Mozley, J.
M.: Visualization of the spleen in man by radioisotope
scanning. Radiology 75, 465 (1960)

- 355 Winkelmeier, M., Littmann, K., Thraenhardt, O., Tichy, G., Kuwert, E. K., Eigler, F. W.: Veränderungen des humoralen und zellulären Immunsystems nach Splenektomie. *Klin. Wschr.* 59, 485 (1981)
- 356 Winkelstein, J. A., Lambert, G. H., Swift, A.: Pneumococcal serum opsonizing activity in splenectomized children. *J. Pediatr.* 87, 430 (1975)
- 357 Winkelstein, J. A., Shin, H. S.: The role of immunoglobulin in the interaction of pneumococci and the properdin pathway: evidence for its specificity and lack of requirement for the Fc portion of the molecule. *J. Immunol.* 112/5, 1635 (1974)
- 358 Winkelstein, J. A., Shin, H. S., Wood, W. B. jr.: Heat labile opsonins to pneumococcus. III. The participation of immunoglobuline and of the alternate pathway of C3 activation. *J. Immunol.* 108/6, 1681 (1972)
- 359 Wintrobe, M. M.: *Clinical hematology*. 5. Aufl. Philadelphia: Verlag Lea & Febinger 1961
- 360 Wright, H. W.: Experimental pneumococcal septicemia and anti-pneumococcal immunity. *J. Path. Bact.* 30, 185 (1927)
- 361 Wyatt, H. V., Colten, H. R., Borsos, T.: Production of the second (C2) and fourth (C4) components of guinea pig complement by single peritoneal exudate cells: evidence that one cell may produce both components. *Fed. Proc.* 30, 355 (1971)
- 362 Zierott, G., Zenker, M., Thiede, A.: Veränderungen der Serumimmunglobulinkonzentrationen bei splenektomierten Patienten. *Bruns' Beitr. klin. Chir.* 220/8, 804 (1973)
- 363 Zucker, M., Ley, A. B., Mayer, K.: Studies of platelet life span and platelet depots by use of DFP. *J. Lab. clin. Med.* 58, 405 (1961)

DANKSAGUNG

Hiermit möchte ich Herrn Prof. Dr. L. Schweiberer für die mir gewährte Arbeitsmöglichkeit in seiner Klinik danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. W. Brückner für die Überlassung des Themas sowie für seine freundliche Unterstützung.

Herr Chefarzt Dr. O. Wiesend, I. Chir. Abteilung der Krankenanstalt des III. Ordens München-Nymphenburg, vermittelte einige seiner Splenektomierten zur Nachuntersuchung und sei hierfür herzlich bedankt.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. Joachim Kleinschmidt für die sachkundige Beratung sowie die freundliche Betreuung bei der Durchführung der Arbeit bedanken.

Ferner stand mir Herr Dr. C. E. Pilars de Pilar von der Kinderpoliklinik mit seinem großen Fachwissen in allen labortechnischen Fragen unermüdlich zur Seite, wofür ich ihm sehr zu Dank verpflichtet bin.

MTA Frau I. Lehr war mir bei der Beschaffung des Labormaterials eine große Hilfe.

Schließlich gilt mein Dank auch Herrn PD Dr. Jürgen Kleinschmidt sowie Herrn Dipl. Math. Dipl. Inf. Albrecht Müller für die Beratung bei statistischen Fragen

LEBENS LAUF

Name: Christine Elisabeth Mack

Geburtstag und -ort: 25. Juli 1957 in Ingolstadt-Kothau

Familienstand: ledig

Eltern: Franz Xaver Mack, Elektromeister
Anneliese Mack, geb. Neubauer,

Schulbildung: Sept. 1963 - Aug. 1969
Volksschule Ingolstadt - Ringsee
Sept. 1969 - Juni 1976
Gnadenthal - Gymnasium Ingolstadt
Nov. 1976 - Mai 1983
Medizinstudium an der Ludwig-
Maximilians-Universität München

Abschlüsse: Juni 1976 Abitur
Mai 1983 Ärztliche Prüfung
Juni 1983 Approbation

Seit Dezember 1983 Assistenzärztin in der Klinik Dr. Maul
Ingolstadt (Chirurgie).

